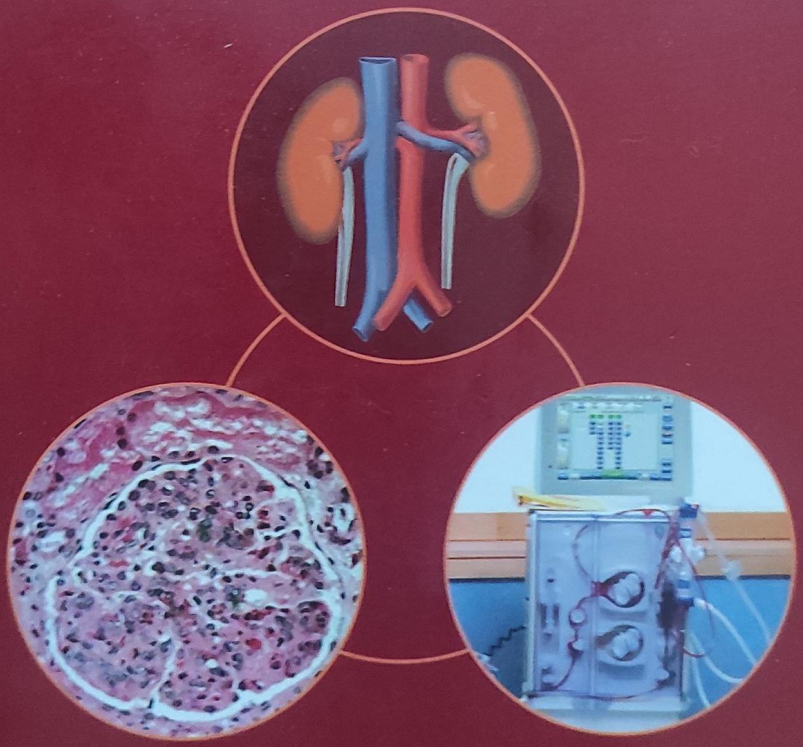
Adrian COVIC, Maria COVIC,
Liviu SEGALL, Paul GUSBETH-TATOMIR

MANUAL DE NEFROLOGIE



Editura POLIROM

BIOS

616.6
M30

Adrian COVIC, Maria COVIC,
Liviu SEGALL, Paul GUSBETH-TATOMIR

MANUAL DE NEFROLOGIE

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ
„GH. ASACHI"
IAȘI

825903

POLIROM
2007

Cuprins

Cuvânt înainte (Maria Covic) 13

Capitolul 1 – Anatomia funcţională a rinichilor
(*Maria Covic*) 15

1.1. Funcţiile rinichiului 16
1.2. Anatomia renală 16
1.3. Filtrarea glomerulară 23
1.4. Funcţiile tubulare (fiziologia tubulară) 25
1.5. Compoziţia urinii finale 28
1.6. Funcţia endocrină a rinichiului 29

Capitolul 2 – Abordarea clinică a pacientului cu boală renală
(*Paul Gusbeth-Tatomir, Maria Covic, Liviu Segall, Adrian Covic*) 32

2.1. Anamneza 33
2.2. Examenul fizic 36

Capitolul 3 – Investigaţii paraclinice la pacientul cu boală renală
(*Paul Gusbeth-Tatomir, Maria Covic, Irina Mititiuc, Adrian Covic*) ... 41

3.1. Determinarea funcţiei excretorii renale 41
3.2. Examenul de urină 44
3.3. Determinarea şi evaluarea proteinuriei 51
3.4. Diagnosticul şi evaluarea hematuriei 56
3.5. Investigaţii biochimice la pacientul renal 61
3.6. Investigaţii imunologice la pacientul renal 64
3.7. Explorări imagistice în nefrologie 65
3.8. Puncţia-biopsie renală 73

Capitolul 4 – Glomerulopatii
(*Adrian Covic, Liviu Segall*) 77

4.1. Nefropatiile glomerulare 77
4.2. Nefropatii glomerulare proliferative (glomerulonefrite) 88
4.3. Nefropatii glomerulare neproliferative (glomerulopatii) 103

Capitolul 5 – Nefropatia diabetică
(*Liviu Segall, Adrian Covic*) 116
5.1. Definiţie. Epidemiologie 116
5.2. Factori de risc 116
5.3. Patogeneză 117
5.4. Anatomie patologică 120
5.5. Stadializarea 122
5.6. Microalbuminuria 122
5.7. Prevenirea apariţiei şi progresiei ND 123
5.8. Insuficienţa renală cronică 125

Capitolul 6 – Lupusul eritematos sistemic şi nefropatia lupică
(*Liviu Segall, Adrian Covic*) 133
6.1. Lupusul eritematos sistemic 133
6.2. Nefropatia lupică (NL) 146

Capitolul 7 – Afectarea renală în vasculitele sistemice
(*Liviu Segall, Adrian Covic*) 158
7.1. Introducere 158
7.2. Clasificare (*Chapel Hill*, 1993) 158

Capitolul 8 – Microangiopatiile trombotice
(*Liviu Segall, Adrian Covic*) 183
8.1. Purpura trombocitopenică trombotică (PTT) 183
8.2. Sindromul hemolitic şi uremic (SHU) 187
8.3. Sindromul anticorpilor antifosfolipidici (SAPL) 190

Capitolul 9 – Afectarea renală în paraproteinemii. Amiloidoza renală
(*Liviu Segall, Gabriel Veisa, Adrian Covic*) 196
9.1. Afectarea renală în paraproteinemii 196
9.2. Amiloidoza renală 211

Capitolul 10 – Hipertensiunea renovasculară şi nefropatia ischemică
(*Liviu Segall, Gabriel Veisa, Paul Gusbeth-Tatomir*) 215
10.1. Definiţie 215
10.2. Etiologie 215
10.3. Fiziopatologie 216
10.4. Diagnostic 218
10.5. Tratament 220

Capitolul 11 – Nefropatiile interstiţiale
(*Irina Mititiuc, Laura Florea, Maria Covic*) 225
11.1. Etiologie 225
11.2. Diagnostic 226

11.3. Nefropatia interstiţială acută (NIA) 226
11.4. Nefropatiile cronice 231
11.5. Nefropatia ascendentă. Refluxul vezicorenal 233
11.6. Nefrita interstiţială cronică prin expunere la plumb (Pb) 234
11.7. Nefropatia interstiţială cronică în relaţie cu litiul (Li) 235
11.8. Nefropatia interstiţială cronică prin expunere la ierburi chinezeşti 235
11.9. Afectarea renală din sarcoidoză 236
11.10. Nefropatia interstiţială secundară hipopotasemiei 236
11.11. Afectarea renală în sindromul Sjögren 237

Capitolul 12 – Infecţiile tractului urinar
(*Laura Florea, Irina Mititiuc, Maria Covic*) 238
12.1. Definiţie 238
12.2. Incidenţă 239
12.3. Clasificare 239
12.4. Etiopatogenie 240
12.5. Forme clinice 243

Capitolul 13 – Bolile genetice în nefrologie
(*Irina Mititiuc, Liviu Segall, Gabriel Veisa, Maria Covic*) 251
13.1. Boala polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă 251
13.2. Alte nefropatii ereditare 255

Capitolul 14 – Insuficienţa renală acută
(*Adrian Covic, Paul Gusbeth-Tatomir, Carmen Volovăţ*) 260
14.1. Definiţie 260
14.2. Epidemiologie 261
14.3. Fiziopatologie 262
14.4. Etiologia IRA 263
14.5. Diagnosticul IRA 264
14.6. Forme clinice particulare de IRA 267
14.7. Prognosticul IRA 270
14.8. Tratamentul IRA 271

Capitolul 15 – Boala cronică de rinichi
(*Paul Gusbeth-Tatomir, Liviu Segall, Adrian Covic, Maria Covic*) ... 279
15.1. Definiţia şi epidemiologia bolii cronice de rinichi (BCR) 279
15.2. Fiziopatologia BCR 281
15.3. Clinica BCR în stadiile predialitice 287
15.4. Progresia BCR 288
15.5. Sindromul uremic 293
15.6. Substituţia cronică a funcţiei excretorii renale prin dializă 300
15.7. Transplantul renal 325

Capitolul 16 – Compartimentele lichidiene din organism
(*Maria Covic, Adrian Covic*) 332
16.1. Generalităţi 332
16.2. Deshidratarea intracelulară 341
16.3. Deshidratarea extracelulară 345
16.4. Hiperhidratarea extracelulară 348

Capitolul 17 – Hiponatremia
(*Maria Covic, Adrian Covic*) 351
17.1. Definiţie 351
17.2. Fiziopatologie 352
17.3. Diagnosticul hiponatremiei 357
17.4. Tratament 358

Capitolul 18 – Hipo- şi hiperkaliemiile
(*Maria Covic, Adrian Covic, Şerban Ardeleanu*) 365
18.1. Hipokaliemia 368
18.2. Hiperkaliemia 376

Capitolul 19 – Echilibrul acido-bazic
(*Maria Covic, Adrian Covic, Şerban Ardeleanu*) 381
19.1. Producţia de acizi şi baze endogene 381
19.2. Evaluarea clinică a tulburărilor acido-bazice 385

Capitolul 20 – Rinichiul şi sarcina
(*Maria Covic, Adrian Covic*) 400
20.1. Modificări fiziologice 400
20.2. Modificările presiunii arteriale în sarcină 401
20.3. HTA la gravide 401

Capitolul 21 – Rinichiul şi medicamentele
(*Maria Covic, Şerban Ardeleanu, Adrian Covic*) 406
21.1. Vulnerabilitatea rinichiului faţă de medicamente 406
21.2. Medicamentele 407
21.3. Acţiunea şi metabolismul medicamentelor 407
21.4. Medicamentele şi epurarea extrarenală (EER) 410
21.5. Medicamentele pot determina, în anumite condiţii, apariţia unor nefropatii medicamentoase 412

Capitolul 22 – Medicaţia imunosupresoare în nefrologie
(*Liviu Segall, Adrian Covic, Paul Gusbeth-Tatomir*) 415
22.1. Corticoterapia sistemică 415
22.2. Imunosupresoarele citostatice 420
22.3. Anticorpii monoclonali 427

Capitolul 23 – Tehnici moderne de epurare extracorporeală: hemofiltrarea, plasmafereza, dializa hepatică
(*Adrian Covic, Carmen Volovăț, Paul Gusbeth-Tatomir*) 430
23.1. Hemofiltrarea 430
23.2. Plasmafereza 431
23.3. Dializa hepatică 433

Anexe (*Șerban Ardeleanu*)

Anexa 1 – Valori biologice normale 437
Anexa 2 – Ajustarea dozelor de medicamente la pacienții cu insuficiență renală 439

Lista planșelor 447

Cuvânt înainte

Nefrologia a devenit în ultimele decenii un „vârf de lance" al medicinei interne. Această nouă poziţie se datorează implicării rinichiului în patologia altor organe, progreselor importante în descifrarea patogeniei moleculare a bolilor renale şi dezvoltării fără precedent a mijloacelor de diagnostic şi tratament, în special a tehnicilor de epurare extracorporeală. La toate acestea se adaugă şi faptul că aproximativ 10% din populaţia generală suferă astăzi de o afecţiune renală. În aceste condiţii, *a crescut importanţa nefrologiei ca specialitate* şi a devenit necesară studierea bolilor renale în învăţământul universitar medical ca un *modul distinct* în cadrul medicinei interne.

Pentru a optimiza studiul patologiei renale de către studenţi, colectivul Clinicii de Nefrologie din Iaşi şi-a propus realizarea unui manual modern, care să prezinte sintetic şi clar principalele elemente de abordare clinică şi paraclinică a pacientului cu o boală renală, precum şi patologia nefrologică grupată pe boli şi mari sindroame. Secţiuni separate sunt consacrate unor probleme de interes practic major, printre care insuficienţa renală acută, boala cronică de rinichi, metodele de substituţie a funcţiei excretorii renale, situaţiile speciale în patologia renală (tulburările hidroelectrolitice, adaptarea dozelor de medicamente în insuficienţa renală, rinichiul în sarcină, nefrotoxicitatea medicamentelor). Deşi are un pronunţat caracter didactic, manualul trece în revistă şi ultimele noutăţi în patogenia, diagnosticul şi tratamentul bolilor renale.

Manualul de nefrologie este rezultatul capacităţii profesionale şi experienţei unui colectiv deosebit, care s-a remarcat prin competenţă clinică şi prin cercetări ale căror rezultate au fost comunicate pe plan naţional şi internaţional. Se poate vorbi, cu justificată mândrie, de o veritabilă şcoală de nefrologie în România, care acordă asistenţă performantă de specialitate în unul dintre cele mai moderne Centre de nefrologie din ţară.

Suntem convinşi că valoroşii noştri studenţi şi rezidenţi vor avea în acest manual un reper fundamental pentru pregătirea lor profesională, iar colegii din specialităţile medicinei interne sau alte domenii îl vor considera un instrument util practicii lor.

Prof. dr. Maria Covic
Iaşi, mai 2007

Capitolul 1

Anatomia funcţională a rinichilor

Maria Covic

Omul este supus permanent unor agresiuni exogene, precum şi variaţiilor propriului metabolism. În ciuda fluctuaţiilor permanente în jurul valorilor ideale, compoziţia mediului intern (constituit din fluidele intra- şi pericelulare) este menţinută constantă printr-o reglare complexă, definind homeostazia mediului intern.

Mediul intern este ultrafiltrat la nivelul suprafeţei capilarelor glomerulare ale rinichilor şi, ulterior, de-a lungul tubilor uriniferi, suferind numeroase ajustări (obligatorii sau/şi selective), modulate de influenţe hormonale. Nefronii reprezintă o interfaţă între mediul intern şi mediul exterior. Urina eliminată în fiecare minut are o compoziţie variabilă şi diferită de a plasmei sangvine, contribuind astfel la menţinerea stabilă a mediului intern.

Rinichiul reprezintă o ţintă pentru numeroşi factori potenţiali de agresiune, cum ar fi: anomalii genetice, obstacole, infecţii, unele medicamente toxice, anomalii de circulaţie şi ale echilibrului hidroelectrolitic, anomalii de hemostază, numeroase afecţiuni autoimune. Vulnerabilitatea diferitelor structuri ale rinichilor se evidenţiază mai ales în situaţiile acute, cum sunt modificările debitului sangvin renal, ischemia prelungită renală cu repercusiuni asupra tubilor uriniferi, acţiunea unor toxice şi droguri cu eliminare renală asupra interstiţiului renal, sensibilitatea glomerulilor în unele boli cu mecanism imun.

În patologia cronică, există o toleranţă funcţională deosebită a nefronilor, astfel că dezordini semnificative ale diferitelor funcţii renale apar doar după distrugerea a 60-90% din populaţia nefronică. Populaţia nefronică restantă sănătoasă prezintă în acest context modificări funcţionale adaptative.

Leziunile renale apărute secundar pentru diferite agresiuni pot fi *reversibile*, compatibile cu o reparaţie celulară, funcţia renală redevenind normală sau, dimpotrivă, *ireversibile*, secundare unui proces de scleroză glomerulară şi fibroză interstiţială, care, independent de agresiunea iniţială, se poate autoagrava în timp. Autoagravarea leziunilor este favorizată de diferiţi factori: sexul masculin, presiunea arterială ridicată, tipul de nefropatie, factorii metabolici şi nutriţionali. În condiţiile în care pacienţii şi-au pierdut toţi nefronii, pot beneficia de substituţia funcţiei renale prin dializă sau transplant renal.

1.1. Funcţiile rinichiului

Principalele funcţii ale rinichiului sunt:

1. funcţia *excretorie*: prin ultrafiltrarea glomerulară, reabsorbţie şi secreţie tubulară se asigură eliminarea substanţelor azotate şi a altor constituenţi (toxine sau droguri). Ultrafiltratul glomerular nu conţine în mod normal proteine;
2. funcţia de *reglare* a compoziţiei, a volumului fluidelor corpului şi a echilibrului acido-bazic;
3. funcţia *endocrină*: rinichiul este locul de secreţie a unor hormoni (renină, eritropoietină, vitamina D_3 activă), de degradare a unor hormoni polipeptidici sau locul unde acţionează hormonii secretaţi în alte organe.

1.2. Anatomia renală

Rinichii sunt organe-pereche, situate retroperitoneal, în regiunea lombară, de o parte şi de alta a coloanei vertebrale. Lungimea rinichilor se întinde pe trei vertebre şi jumătate, polul superior plasându-se la nivelul T_{12}, iar polul inferior la nivelul L_3. Conturul lateral extern este convex, în timp ce partea medială este concavă, având în centru zona hilară. Hilul primeşte vase de sânge, limfatice şi nervi; la nivelul hilului este situat sinusul renal, în care se deschide ureterul, formând pelvisul renal. Dimensiunile rinichiului sunt de 11-12 cm în lungime, 5-7 cm în lăţime, 2-3 cm în grosime, iar greutatea este de 125-170 g; aceste dimensiuni se corelează cu aria suprafeţei corporale. Rinichii sunt în contact cu diafragmul şi se deplasează odată cu respiraţia. Sunt înveliţi într-o capsulă fibroasă, înconjurată de grăsimea perirenală.

Rinichiul este alcătuit din *parenchim* şi *sistemul colector*. Pe secţiune frontală, la nivelul parenchimului se delimitează o zonă corticală externă şi o zonă medulară internă.

Zona corticală externă (cortexul) se întinde de la capsulă până la bazele piramidelor Malpighi. La adult, grosimea medie a cortexului este de 14 mm şi cuprinde o zonă îngustă subcapsulară, lipsită de corpusculi Malpighi (*cortex corticis*) şi cortexul subiacent, bogat în corpusculi Malpighi (*labirintul*).

Zona medulară se întinde de la baza piramidelor până la papile. Fiecare rinichi are 10-18 piramide conice (*piramide Malpighi*), cu aspect striat. Piramida prezintă o bază şi o papilă care bombează în lumenul unui calice mic. De la baza fiecărei piramide se proiectează prelungiri radiare medulare cu vârfurile spre exterior: *piramidele Ferrein*, în jur de 500 pentru fiecare piramidă Malpighi. Piramidele sunt separate unele de altele printr-o bandă de ţesut cu aspect asemănător labirintului,

numită *coloana Bertin*. Teritoriul centrat de o piramidă Malpighi limitată lateral printr-o linie care trece prin mijlocul unei coloane Bertin constituie un *lob renal*. Teritoriul centrat de o piramidă Ferrein constituie un *lobul renal* (vezi figura 1).

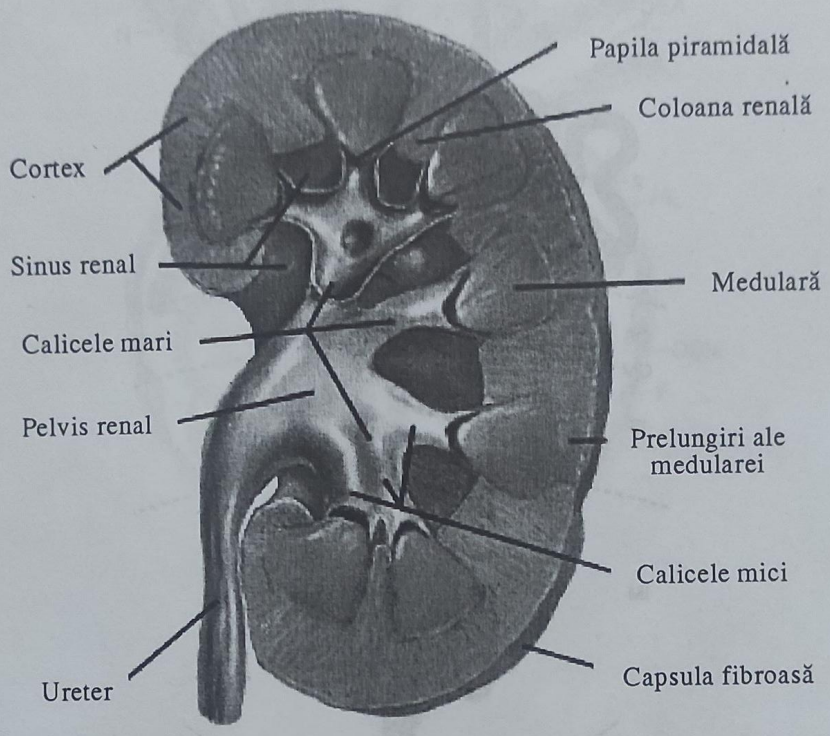


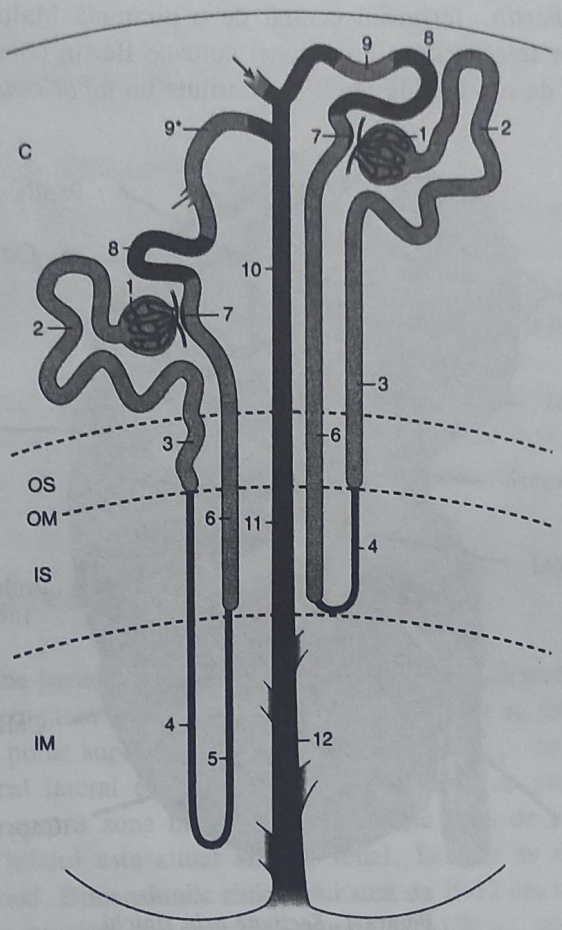
Figura 1. *Secţiune prin rinichi*

Sistemul colector cuprinde calicele, formaţiuni în formă de pâlnie în care drenează piramidele renale. Vârfurile piramidelor formează papila renală, în care intră calicele minore. Fiecare papilă prezintă 15-20 de mici perforaţii, formând *area cribrosa*. *Calicele minore*, în număr de 8-10, dau naştere la 2-3 *calice majore*. Calicele majore se unesc şi formează *pelvisul renal*. Acesta drenează în ureter, care conectează rinichiul la vezica urinară.

Nefronul reprezintă *unitatea structurală şi funcţională a rinichiului* şi este alcătuit din *corpusculul renal*, *tubul proximal*, *ansa Henle* şi *tubul distal*. Fiecare nefron se prelungeşte cu un *tub colector*, care se leagă cu *canalul colector*. Canalul colector nu face parte din nefron, deoarece, embriologic, derivă din mugurele ureteric, în timp ce nefronul derivă din blastemul metanefric. Fiecare rinichi conţine între 300.000 şi 1.200.000 de nefroni (vezi figura 2).

825903

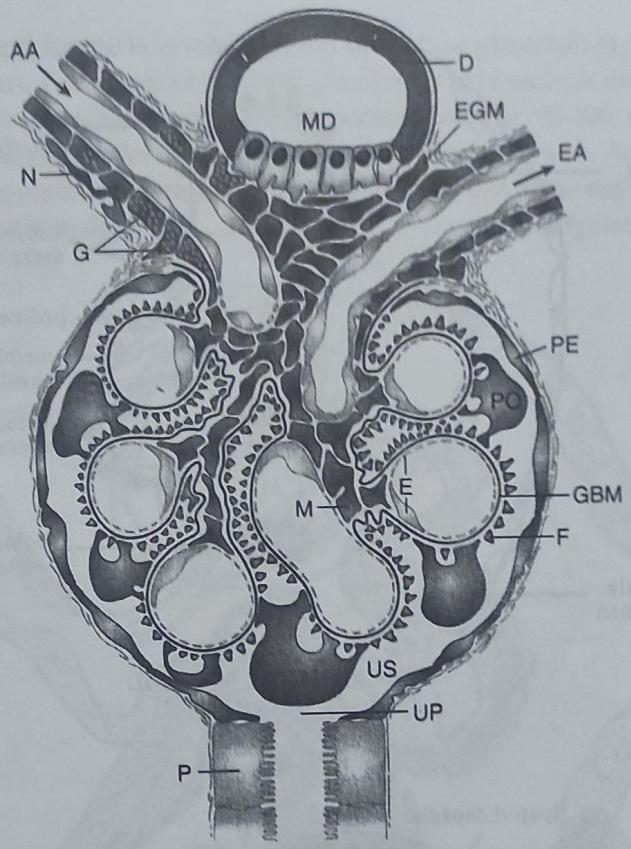
BIBLIOTECA JUDEŢEANĂ „GH. ASACHI" IAŞI



1. glomerulul; 2. tubul contort proximal; 3. porţiunea dreaptă a tubului proximal; 4. porţiunea subţire a ramului descendent al ansei Henle; 5. porţiunea groasă a ansei Henle; 6. *macula densa*; 7. tubul contort distal; 8. tubul-porţiunea de legătură; 9. tubul colector cortical; 10. tubul colector din medulara externă; 12. tubul colector din medulara internă

Figura 2. *Structura nefronului*

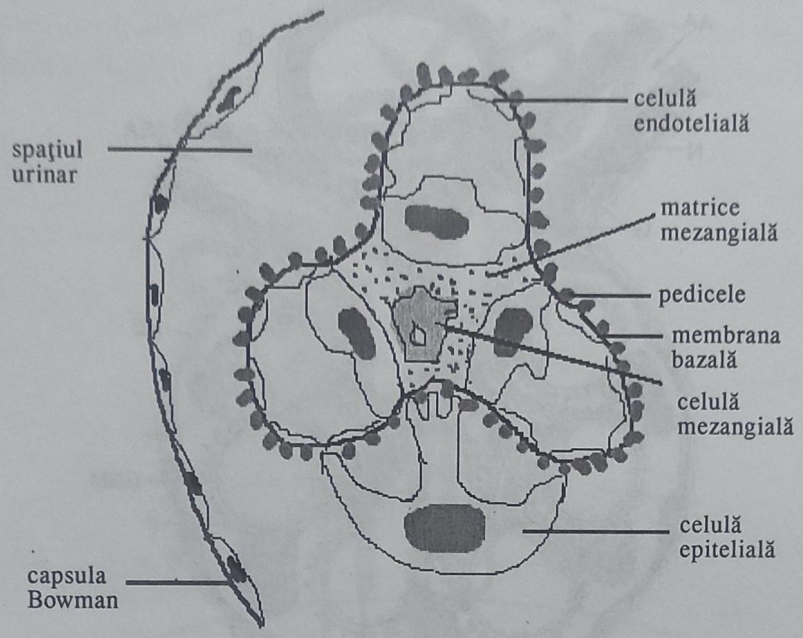
Corpusculul renal (sau *corpusculul Malpighi*) are doi poli, un pol vascular şi un pol urinar. La polul vascular pătrunde *arteriola aferentă*, care se împarte în 4-6 ramuri, drenate apoi de *arteriola eferentă*, ce părăseşte polul vascular. La polul urinar, camera urinară se deschide în tubul proximal. *Corpusculul renal este alcătuit din glomerul, capsula Bowman şi aparatul juxtaglomerular* (vezi figura 3).



AA – arteriola aferentă; D – tubul distal; E – celulă endotelială; EA – arteriola eferentă; EGM – celulă mezangială extraglomerulară; F – proces pediculat; G – celulă granulară juxtaglomerulară; GBM – membrana bazală glomerulară; M – celulă mezangială; MD – *macula densa*; N – terminații nervoase simpatice; P – tubul proximal; PE – celulă epitelială parietală; PO – epiteliu podocitar; UP – polul urinar; US – spațiul urinar

Figura 3. *Corpusculul renal*

Glomerulul este format dintr-o rețea capilară. Fiecare capilar reprezintă o ansă vasculară, dispusă între două arteriole realizând o *rețea admirabilă*. Capilarele sangvine se înfășoară în jurul axelor mezangiale, alcătuite din *matricea mezangială*. Capsula Bowman are două foițe, foița parietală și foița viscerală, care delimitează camera urinară. Foița *viscerală* a capsulei Bowman (epiteliu podocitar) învelește capilarele glomerulare și suporturile lor. Foița *parietală* (epiteliu pavimentos simplu) se sprijină pe membrana bazală, iar la polul vascular se răsfrânge și se prelungește cu foița viscerală. La polul urinar se continuă cu epiteliul tubului proximal (vezi figura 4).



GLOMERUL NORMAL

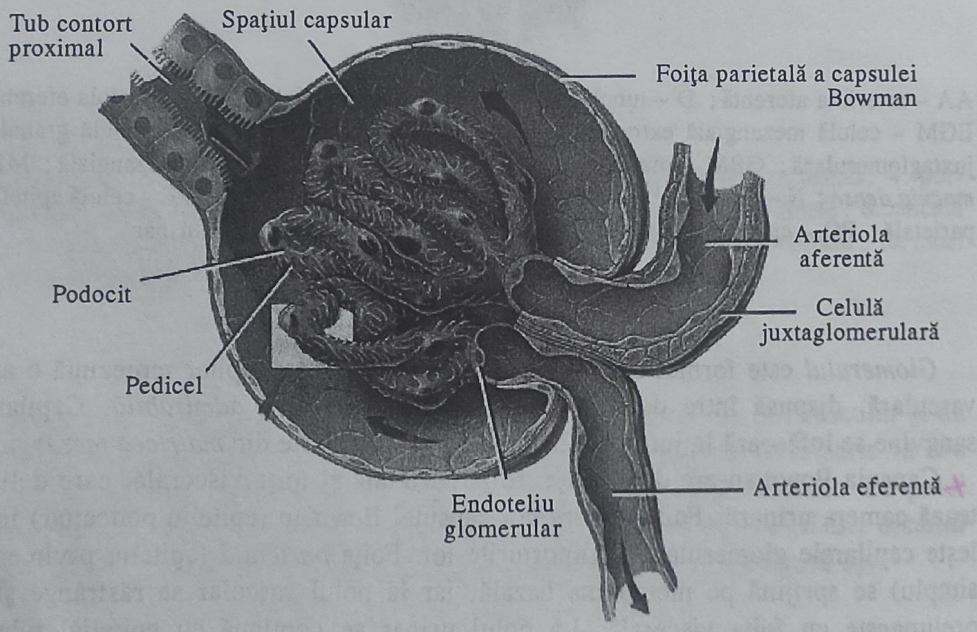


Figura 4. *Glomerulul renal Malpighi*

Formarea urinii începe la nivelul barierei de filtrare glomerulară, cu o suprafață de 0,27 mp pentru fiecare rinichi. Filtrul glomerular este alcătuit din trei straturi: *endoteliul fenestrat* (celulele endoteliale prezintă pori de 70-100 nm diametru), *membrana bazală glomerulară* și *epiteliul podocitar* (vezi figura 5). Această structură complexă este permeabilă pentru apă și moleculele mici, dar reține cea mai mare parte a proteinelor și alte molecule mai mari, precum și elementele figurate ale sângelui.

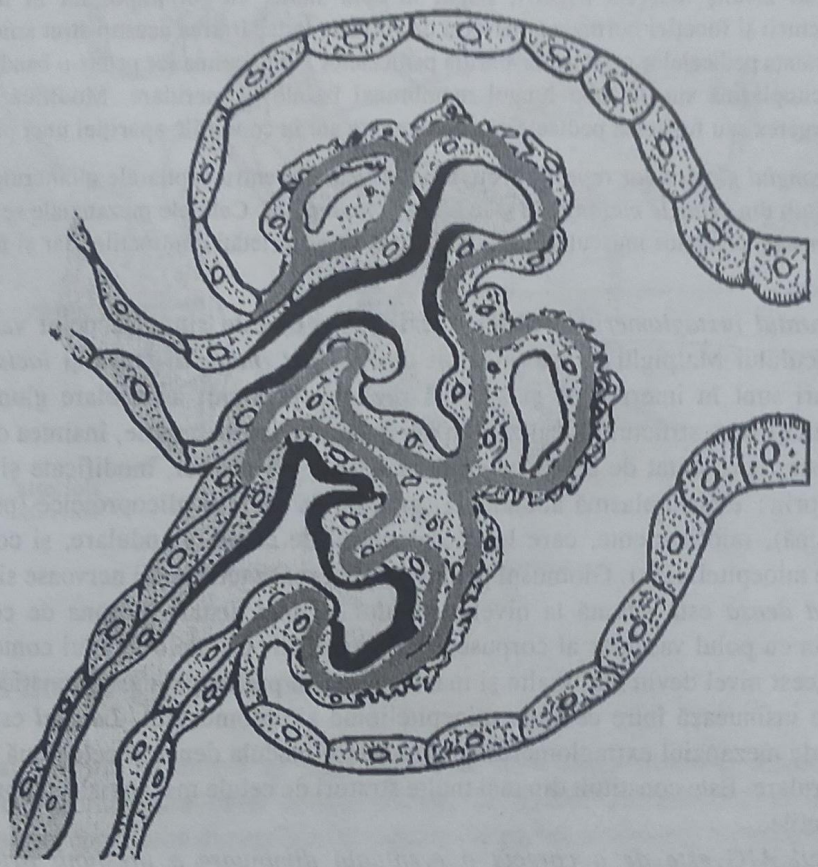


Figura 5. *Bariera de filtrare glomerulară*

Membrana bazală glomerulară este o structură fibrilară densă, cu o grosime de 350 nm și reprezintă singura barieră anatomică între sânge și urină. Este mărginită de o parte de *endoteliul fenestrat* al capilarelor și, de cealaltă parte, de *învelișul podocitar.* Membrana bazală glomerulară are trei straturi cu densitate optică diferită: un strat mijlociu dens (*lamina densa*) și două straturi cu densitate optică joasă, situate de o parte și de alta a *laminei densa* (*lamina rara internă* și *lamina rara externă*). Membrana bazală glomerulară conține colagen de tip IV și V, proteoglicani și laminină. Proteoglicanii (heparan sulfatul) conferă încărcătura negativă a membranei bazale. Din cauza sarcinilor negative, filtrarea albuminelor este împiedicată la omul sănătos.

- *Epiteliul podocitar* (foiţa viscerală a capsulei Bowman) este format din celule voluminoase (podocitele), care prezintă prelungiri citoplasmatice de ordinul 1, 2 şi 3. Prelungirile de ordinul 1 corespund *proceselor majore*, iar cele de ordinul 3 corespund proceselor minore sau *pedicelelor*. Podocitul se sprijină pe membrana bazală glomerulară prin extremitatea pedicelelor. Spaţiul dintre pedicelele adiacente este numit *fantă de filtrare* (*slit pore*) şi este obturat de o membrană subţire numită *diafragmă*. Aceasta conţine o proteină (nefrina) care constituie elementul-cheie în bariera de filtrare. Procesele pediculate au la suprafaţa lor un înveliş încărcat negativ, bogat în acid sialic, cu rol important în menţinerea structurii şi funcţiei normale a barierei de filtrare. Îndepărtarea acestui strat anionic de pe suprafaţa pedicelelor produce dispariţia pedicelelor şi înlocuirea lor printr-o bandă continuă de citoplasmă situată de-a lungul membranei bazale glomerulare. Modificări similare (ştergerea sau fuziunea pedicelelor) sunt remarcate în condiţiile apariţiei unei proteinurii.
- *Mezangiul glomerular* reprezintă suportul structural pentru capilarele glomerulare şi este alcătuit din *celulele mezangiale* şi *matricea mezangială*. Celulele mezangiale se comportă asemenea celulelor musculare netede şi prezintă proprietăţi contractile, dar şi fagocitare.

Aparatul juxtaglomerular (AJG; vezi figura 6) este situat la polul vascular al corpusculului Malpighi şi este alcătuit din *glomus*, *macula densa* şi *lacis*. Aceste structuri sunt în interrelaţie şi asigură reglarea presiunii arteriolare glomerulare. *Glomusul* este o structură localizată în peretele arteriolei aferente, înaintea diviziunii ei şi este reprezentat de celule musculare netede ale mediei, modificate şi caracterizate prin: ergastoplasmă abundentă, granule de secreţii glicoproteice (precursori de renină), miofilamente, care le dă caracterul de celule glandulare, şi contractile (celule mioepitelioide). Glomusul primeşte numeroase terminaţii nervoase simpatice. *Macula densa* este situată la nivelul tubului contort distal, în zona de contact al acestuia cu polul vascular al corpusculului Malpighi. Celulele tubului contort distal de la acest nivel devin mai înalte şi mai înguste, cu prelungiri citoplasmatice bazale, care se insinuează între celulele mioepitelioide ale glomusului. *Lacisul* este reprezentat de mezangiul extraglomerular, situat între macula densa şi cele două arteriole glomerulare. Este constituit din mai multe straturi de celule mezangiale, cu proprietăţi contractile.

Rolul AJG este de a corecta o eventuală diminuare a presiunii arteriolare. Detectarea unei scăderi a presiunii arteriolare se face la nivelul *baroreceptorilor* (*celulele glomusului arteriolei aferente*). *Chemoreceptorii* (*celulele maculei densa a TCD*) detectează variaţiile volumului şi/sau ale compoziţiei urinii. Ca răspuns la aceşti stimuli, se secretă renina de către celulele glomusului. Celulele lacisului modulează şi transmit semnalele emise de celulele maculei densa către celulele glomusului şi la celulele mezangiale din tijele glomerulului. Contracţia celulelor mezangiale (pe care se sprijină direct capilarele glomerulare) modifică dispoziţia spaţială a capilarelor; de aici, presiunea hidrostatică intracapilară. Concentraţia de NaCl de la nivelul maculei densa reglează fluxul sangvin glomerular printr-un mecanism numit *feedback tubuloglomerular*.

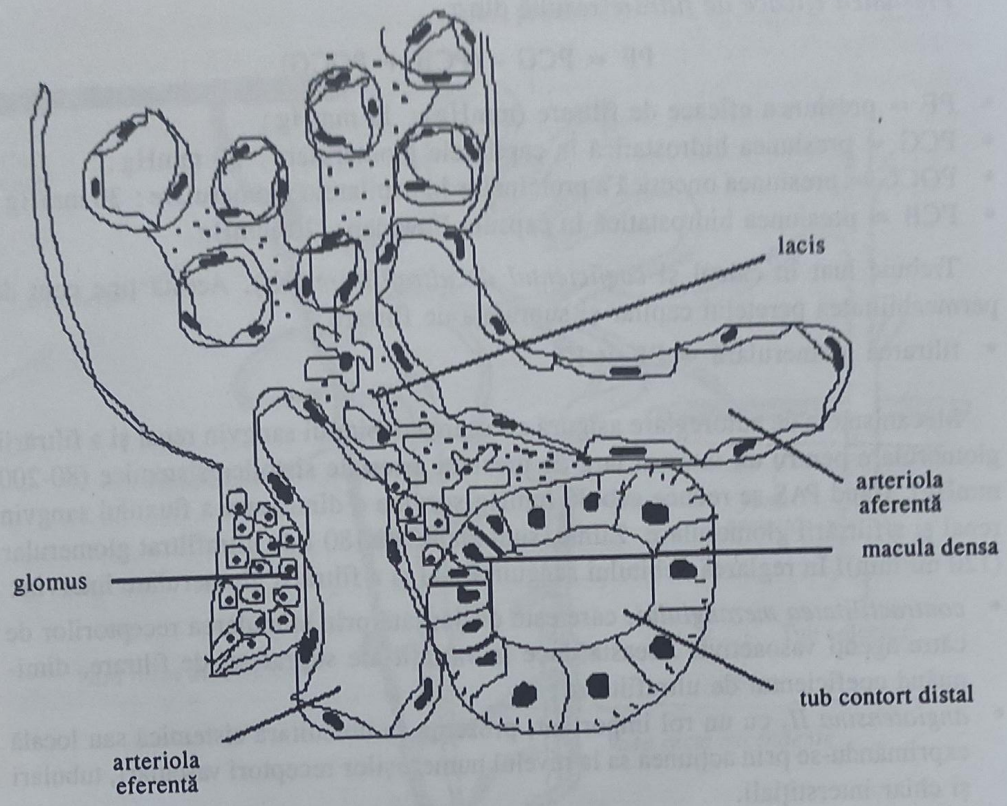


Figura 6. *Aparatul juxtaglomerular*

1.3. Filtrarea glomerulară

Elaborarea urinii primitive se realizează prin traversarea fluidului plasmatic din capilarele glomerulare către spaţiul urinar, la nivelul „membranei de filtrare". Aceasta este constituită din *endoteliul capilar* (de partea sangvină), *membrana bazală glomerulară* şi *prelungirile citoplasmatice ale podocitelor*, care se sprijină pe membrana bazală glomerulară. Această barieră dublă, structurală şi electrochimică, nu lasă să treacă proteinele sau substanţele cu greutate moleculară egală sau mai mare de 70.000 daltoni.

Factorii ce reglează filtrarea glomerulară sunt:

- echilibrul presiunilor hidrostatice şi oncotice în capilarul glomerular;
- presiunea hidrostatică intratubulară (crescută în caz de obstrucţie a căii excretorii);
- debitul sangvin care traversează glomerulul;
- permeabilitatea suprafeţei glomerulare (poate varia sub influenţa angiotensinei II);
- tonusul arteriolelor aferente şi eferente.

Presiunea eficace de filtrare rezultă din:

$$PF = PCG - (PCB + POCG)$$

- PF = presiunea eficace de filtrare (mmHg): 10 mmHg;
- PCG = presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare: 60 mmHg;
- POCG = presiunea oncotică a proteinelor în capilarele glomerulare: 30 mmHg;
- PCB = presiunea hidrostatică în capsula Bowman: 20 mmHg.

Trebuie luat în calcul şi *coeficientul de ultrafiltrare* (Kf). Acesta ţine cont de permeabilitatea peretelui capilar şi suprafaţa de filtrare:

- filtrarea glomerulară = PF × Kf

Mecanismele de autoreglare asigură constanţa debitului sangvin renal şi a filtrării glomerulare pentru un interval larg de presiuni arteriale sistolice sistemice (80-200 mmHg). Când PAS se reduce sub 80 mmHg survine o diminuare a fluxului sangvin renal şi a filtrării glomerulare. Zilnic, sunt elaboraţi 180 l de ultrafiltrat glomerular (120 ml/min). În reglarea debitului sanguin renal şi a filtrării glomerulare intervin:

- *contractilitatea mezangiului*, care este declanşată prin stimularea receptorilor de către agenţi vasoactivi. Aceasta duce la variaţii ale suprafeţei de filtrare, diminuând coeficientul de ultrafiltrare;
- *angiotensina II*, cu un rol important, prezenţa sa ubicuitară sistemică sau locală exprimându-se prin acţiunea sa la nivelul numeroşilor receptori vasculari, tubulari şi chiar interstiţiali.

Circulaţia renală este bine reprezentată: 25 % din debitul cardiac trece în fiecare minut prin cele două artere renale. Debitul sangvin renal (DSR) este de 1.200 ml/min pentru un debit cardiac (DC) de 5 l/min, iar debitul plasmatic renal este în jur de 600 ml/min. Acest debit perfuzează 300 g parenchim renal, reprezentând debitul cel mai crescut din organism pe minut şi pe gram de ţesut (exceptând tiroida).

Artera renală ajunge în hilul renal, unde se divide în mai multe *artere interlobare*, care parcurg coloanele Bertin. La nivelul bazei piramidelor Malpighi, artera interlobară se curbează şi dă naştere *arterelor arcuate*; din acestea, emerg *arterele interlobulare* (artere radiale corticale), dispuse între piramidele Ferrein. Din artera radială corticală iau naştere arteriolele aferente ale corpusculilor Malpighi. Arteriolele eferente ale glomerulilor corticali se capilarizează peritubular şi drenează ulterior într-o venă corticală. Arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari dau naştere la vasa recta, situate în piramide şi dispuse între porţiunile rectilinii ale tubului urinifer. Aceste vasa recta sunt permeabile pentru apă şi sodiu şi participă la menţinerea gradientului cortico-medular. Sângele va trece succesiv în venele radiale corticale, venele arcuate, venele interlobare şi, în final, în venele renale (vezi figura 7).

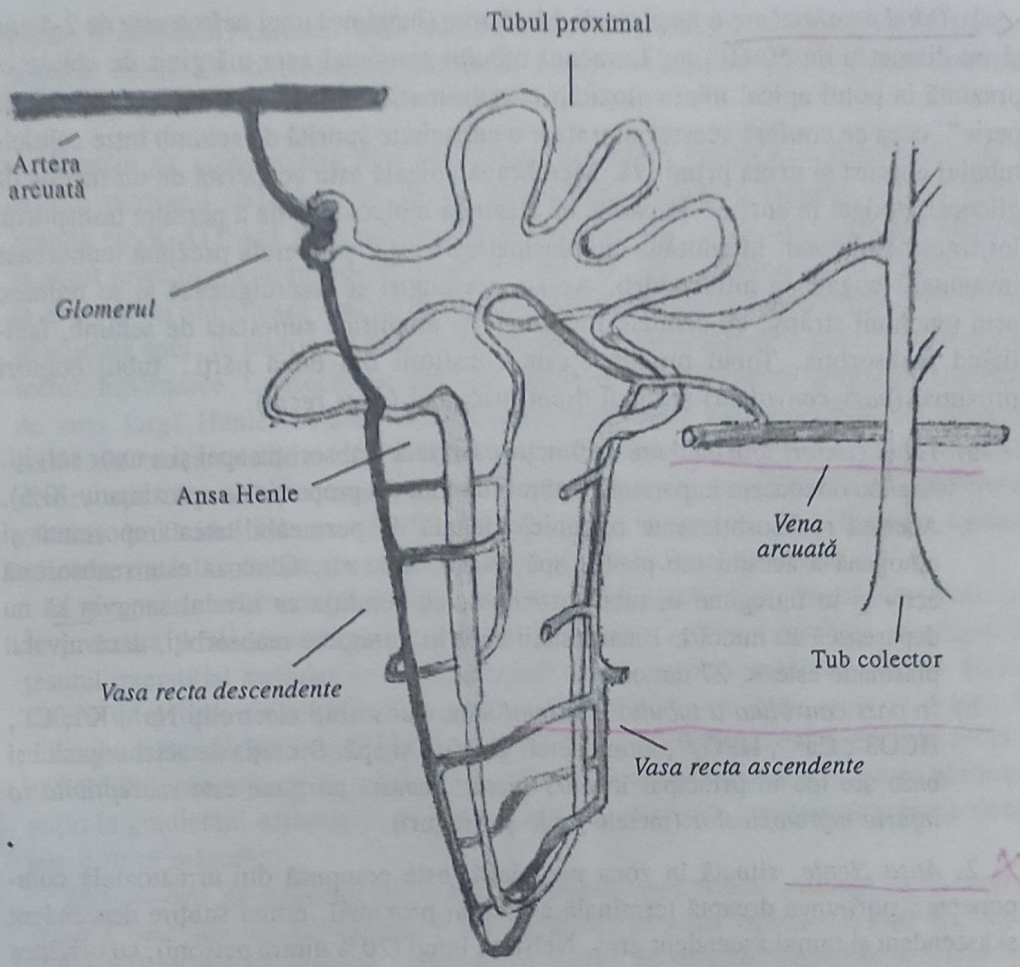


Figura 7. *Vascularizaţia renală*

Rinichiul are o bogată inervaţie simpatică. Nervii simpatici însoţesc arterele renale şi arteriolele glomerulare şi se distribuie la nivelul pereţilor arteriolari, la aparatul juxtaglomerular şi la polul bazal al unor tubi.

1.4. Funcţiile tubulare (fiziologia tubulară)

După elaborarea urinii primitive, aceasta suferă la nivelul tubilor procese de reabsorbţie şi/sau de secreţie care se pot realiza printr-un *mecanism activ* situat în celulele diferitelor segmente ale tubului sau *mecanism pasiv* (*gradient de concentraţie*).

Componentele tubulare ale nefronului sunt reprezentate de *tubul proximal*, *ansa Henle*, *tubul contort distal*.

1. *Tubul proximal* are o lungime de 14-15 mm (lungimea unui nefron este de 2-5 cm) şi un diametru de 50-60 µm. Lumenul tubului proximal este mărginit de celule ce prezintă la polul apical microvilozităţi citoplasmatice care realizează o „margine în perie", ceea ce conferă acestei suprafeţe o capacitate sporită de schimb între celulele tubului contort şi urina primitivă. Membrana apicală este acoperită de un înveliş de glicocalix bogat în enzime, capabile de a scinda molecule şi de a permite transportul lor transmembranar. Membrana citoplasmatică bazală şi laterală prezintă numeroase invaginaţii bogate în mitocondrii. Aceste prelungiri se interdigitează şi se reunesc prin joncţiuni strânse cu celulele învecinate şi amplifică suprafaţa de schimb, facilitând reabsorbţia. Tubul proximal este constituit din două părţi: tubul contort proximal (*pars convoluta*) şi tubul drept proximal (*pars recta*).

a) *Tubul contort proximal* are ca funcţie esenţială reabsorbţia apei şi a unor solviţi. Are loc o reducere importantă a ultrafiltratului (în proporţie de aproximativ 70%). Această reabsorbţie este izotonică, legată de permeabilitatea importantă şi omogenă a acestui tub pentru apă, NaCl, uree etc. Glucoza este reabsorbită activ şi în întregime în tubul proximal, cu condiţia ca nivelul sangvin să nu depăşească 10 mmol/l. Bicarbonaţii sunt în întregime reabsorbiţi, dacă nivelul plasmatic este < 27 mmol/l.

b) În *pars convoluta a tubului proximal* sunt reabsorbiţi electroliţi Na^+, K^+, Cl^-, $HCO3^-$, Ca^{2+}, HPO_4^{2-}, aminoacizi, glucoză şi apă. Secreţia de acizi organici şi baze are loc în principal în *pars recta*. Această porţiune este *susceptibilă la injuria nefrotoxicelor* (metale grele şi droguri).

2. *Ansa Henle*, situată în zona medulară, este compusă din următoarele componente: porţiunea dreaptă terminală a tubului proximal, ramul subţire descendent şi ascendent şi ramul ascendent gros. Nefronii lungi (20% dintre nefroni), cu originea în zona juxtamedulară, au ansa Henle lungă, vârful ansei ajungând în medulara internă. Ei sunt implicaţi în concentrarea urinii. Nefronii cu ansă Henle scurtă (80% dintre nefroni) au originea în corticala superficială sau medie, vârful ansei ajungând în medulara externă. Nefronii scurţi participă la reglarea sodiului. Porţiunile subţiri ale ansei Henle sunt mărginite de un epiteliu pavimentos simplu.

Se descriu patru tipuri de celule ce prezintă o permeabilitate diferită pentru apă. Porţiunea largă groasă a ansei Henle corespunde tubului drept distal, ce are aceeaşi morfologie ca şi tubul contort distal. Ansa groasă ascendentă este numită *segmentul de diluţie*, astfel că transportul de-a lungul acestui segment, impermeabil la apă, duce la dezvoltatea unui fluid tubular diluat. Această zonă este şi locul principal de reabsorbţie a Mg^{2+}. La nivelul ansei ascendente groase are loc cotransportul luminal Na^+-K^+-$2Cl^-$, care este ţinta de acţiune a diureticelor (de tipul furosemidului).

3. *Tubul distal* are două porţiuni, una rectilinie şi alta contortă. Aceasta din urmă intră în relaţie la polul vascular al corpusculului Malpighi cu arteriola aferentă a glomerulului şi cu lacisul, realizând o structură denumită *macula densa*. Lumenul tubului distal este mărginit de un epiteliu cubic simplu, care, la nivelul maculei

densa, se modifică; celulele devin mai înalte şi mai înguste, cu prelungiri citoplasmatice la polul bazal. La nivelul tubului contort distal se reabsoarbe sodiul sub controlul hormonal al aldosteronului.

Funcţia de concentraţie este consecinţa activităţii enzimatice importante de la nivelul porţiunii largi a ansei Henle şi porţiunii iniţiale a tubului contort distal. Pompa Na-K-ATP-ază prezentă de-a lungul întregului nefron îşi amplifică acţiunea la acest nivel prin cotransportorul luminal Na^+-K^+-$2Cl^-$. Astfel, Cl^- reabsorbit activ la acest nivel antrenează Na^+ şi transportă NaCl spre ţesutul interstiţial peritubular, în absenţa apei. În interiorul acestor segmente, rezultă o diluţie a urinilor care devin, astfel, hipotonice. Consecinţele acestor fenomene se evidenţiază în aval şi în amonte de ansa largă Henle. În aval, consecinţele importante sunt manifeste în prezenţa ADH. Partea terminală a tubului distal şi canalul colector cortical devin permeabile pentru apă. Rezultă trecerea apei din aceste segmente spre interstiţiu, dar ureea rămâne în fluidul tubular. Astfel, urinile devin izotonice. Mai departe, canalul colector medular devine permeabil la uree şi apă în prezenţa ADH.

Ureea este unul dintre principalele elemente ale osmolarităţii interstiţiului medular. În prezenţa ADH, ureea este absorbită în canalul colector medular şi ajunge în ţesutul interstiţial medular profund, antrenând şi o cantitate moderată de apă. Ureea suferă un proces de reciclare. Aceasta este preluată prin vasa recta şi ajunge la nivelul anselor Henle scurte din glomerulii corticali, îmbogăţind conţinutul în uree al fluidului, care ajunge în tubul distal. Din cauza difuzibilităţii sale, ureea participă puţin la gradientul osmotic şi nu antrenează o cantitate de apă legată osmotic decât într-o mică măsură.

Mecanismul de concentrare a urinii explicat prin teoria „multiplicării contra-curent" derivă dintr-o analogie fizico-chimică. În acest mecanism sunt implicate structurile medulare tubulare, vasculare şi ţesutul interstiţial. Ramurile descendentă şi ascendentă ale ansei Henle sunt asimilate cu un tub în formă de U (cu fluidul care circulă în direcţii opuse), ramurile fiind separate prin ţesutul interstiţial medular. Între aceste segmente sunt posibile schimburi de apă şi solviţi, date fiind permeabilitatea diferită a celor două ramuri şi raporturile cu structurile vasculare din vecinătate:

- *ramura subţire descendentă* este permeabilă pentru apă şi impermeabilă pentru sodiu şi uree; urinile tubulare devin tot mai hipertonice, dinspre cortex spre medulara profundă;
- *ramura ascendentă subţire Henle* este impermeabilă pentru apă şi uree, dar reabsoarbe NaCl după legile osmozei, ceea ce face ca urinile să piardă din hipertonicitate;
- *ramura ascendentă largă şi tubul contort distal* în porţiunea iniţială sunt impermeabile pentru apă şi uree şi permeabile la sodiu. La acest nivel, Cl^-, Na^+ şi K^+ sunt reasorbite activ, urinile devenind hipotonice;
- *segmentul terminal al tubului distal şi canalul colector cortical* reabsorb apa şi urinile devin izotonice. În prezenţa ADH, devin tot mai permeabile pentru apă, dar nu şi pentru uree;

- *canalul colector medular în prezenţa ADH* este permeabil în particular pentru uree, apă, dar şi pentru Na. Urina finală devine hipertonică;
- *vasa recta* (capilare situate în piramide, interpuse între porţiunile rectilinii ale tubului urinar) permit schimburi osmotice cu ţesutul interstiţial medular şi prin intermediul acestuia cu diferitele segmente ale ansei Henle. Ele cedează apa ţesutului interstiţial hipertonic şi primesc (pasiv) solviţi din interstiţiu. În consecinţă, plasma din vasa recta descendente devine tot mai hipertonică spre papilă, în timp ce plasma din vasa recta ascendente prezintă o osmolaritate tot mai scăzută, dinspre papilă spre cortex, unde atinge o valoare aproximativ normală.

Urmarea acestor mişcări ale apei şi solviţilor este dezvoltarea unui *dublu gradient*:

- longitudinal, între corticală şi medulară, de aproximativ 500 mOsm;
- transversal, între interstiţiu, fluidul tubular din anumite segmente tubulare (ansa Henle descendentă, canalul colector cortical) şi segmentul larg, ascendent al ansei Henle. Acest gradient este în jur de 200 mOsm.

Însumarea schimburilor osmotice transversale are drept rezultat dezvoltarea unui gradient longitudinal cortico-medular, ceea ce justifică termenul de *multiplicare contracurent*.

Dispoziţia paralelă a canalului colector faţă de ansa Henle („în formă de U") permite, în prezenţa ADH, echilibrarea osmolarităţii fluidului tubular (iniţial izotonic la ieşirea din cortex) cu cea din structurile medularei, de-a lungul traiectului lor descendent. Urina finală de la nivelul papilei prezintă o osmolaritate identică cu osmolaritatea ţesutului interstiţial medular şi a ansei Henle descendente.

Aquaporinele (*AQP*) sunt proteine ale canalelor de apă, recent descoperite, care sunt responsabile pentru transportul apei prin celulele epiteliale permeabile la apă de la nivelul nefronului sau alte organe. Au fost identificate zece tipuri de aquaporine, dintre care şase în rinichi. Funcţia exactă a aquaporinelor nu este cunoscută. AQP 7 este localizată la nivelul marginii „în perie" a tubului drept proximal şi este implicată în transportul de apă şi uree. Dintre cele şase AQP renale, numai AQP 2 este reglată de ADH. Acest hormon stimulează sinteza şi inserţia AQP 2 la nivelul membranei apicale a celulelor principale din tubul colector şi înlesneşte permeabilitatea pentru apă.

1.5. Compoziţia urinii finale

În prezenţa ADH, urina finală este concentrată. Astfel, apa este economisită la maximum de către organism. Osmolalitatea interstiţială medulară, a ansei Henle, a tubului colector şi a urinilor definitive pot urca până la 1.200-1.400 HmOsm/kg sau de patru ori osmolaritatea plasmatică. Aceste valori caracterizează fenomenul de antidiureză, cu un minimum de 400-500 ml volum urinar în 24 h la om.

În absenţa ADH, urinile sunt hipotonice, diluate, realizând o diureză apoasă. Osmolalitatea urinilor se poate reduce până la 50 HmOsm /kg (1/6 din osmolaritatea plasmatică).

Compoziţia urinii normale este variabilă în funcţie de aportul alimentar zilnic (valori medii şi valori-limită dependente de aportul lichidian şi de alimentaţie):

- volum urinar/24 h: 1,5-2 litri (500-2.500);
- Na/24 h: 100-200 mmol (30-250, 6-12 g/zi);
- K/24 h: 60-80 mmol (20-150);
- uree: 20-30 g (300-500 mmol);
- densitate: 1.015-1.020 (1.003-1.030);
- osmolalitate (mOsm/24 h): 600-800 (200-1.200);
- creatinină: 600-1.200 mg (7-15 mg/kg/zi) – valori neinfluenţate de regim, dar legate de masa musculară a individului;
- pH: 5-7 (4,6-8);
- acid uric/24 h: 600 mg (3,6 mmol), 400-1.200 (2,4-7,2);
- fosfor/24 h: 650 mg (25 mmol), 450-900 mg (15-30 mmol);
- calciu: B 200-400 mg (5-8 mmol); F 150-250 mg (4-6 mmol);
- glucoză: 0;
- proteine/24 h: < 0,05 g.

Între reabsorbţia tubulară şi filtrarea glomerulară există interrelaţii.

Balanţa glomerulotubulară adaptează reabsorbţia tubulară proximală de Na^+ şi apă la rata filtrării glomerulare, datorită variaţiilor presiunilor hidrostatice şi oncotice în capilarele glomerulare şi la nivelul capilarelor peritubulare. Pentru menţinerea homeostaziei Na^+ şi a apei, ori de câte ori apar modificări în rata de filtrare glomerulară, la nivelul tubului proximal, sodiul reabsorbit reprezintă o fracţie constantă (şi nu un volum constant) din cantitatea de Na^+ filtrat.

Retrocontrolul tubuloglomerular este un mecanism prin care rata filtrării glomerulare şi fluxul plasmatic renal se autoreglează. Originea sa se găseşte la nivelul tubului distal şi al aparatului juxtaglomerular. Celulele maculei densa ale tubului distal sunt în conexiune cu peretele arteriolei aferente ce secretă renină şi cu celulele lacisului, care se prelungesc prin mezangiumul glomerular. Variaţiile debitului urinar sau concentraţiile în NaCl în tubul distal sunt susceptibile să influenţeze vasomotricitatea arteriolei aferente şi, astfel, să regleze filtrarea glomerulară a nefronului omolog.

1.6. Funcţia endocrină a rinichiului

Se exercită prin:

- hormoni produşi de rinichi: renina, eritropoietina, vitamina D_3 activă;
- hormoni produşi de rinichi şi de alte organe: prostaglandine, adenozină, oxid nitric, kinină, endotelină, urodilatin;

- hormoni metabolizaţi de rinichi: hormoni tiroidieni, hormoni steroizi, hormoni polipeptidici;
- hormoni care influenţează funcţia renală şi echilibrul hidroelectrolitic: peptidul natriuretic atrial, PTH, ADH, aldosteron.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Renina este secretată la nivelul aparatului juxtaglomerular. Stimulii majori ai eliberării de renină sunt reprezentaţi de reducerea TA medii, hipovolemia, reducerea nivelului de catecolamine, concentraţia crescută de NaCl în macula densa. Angiotensina II (Ang II) îşi exercită acţiunile prin intermediul receptorilor AT 1 şi AT 2. Ang II este un puternic vasoconstrictor, stimulează secreţia de *aldosteron* şi *catecolamine*, retenţia de Na^+ în tubul proximal, stimulează centrul setei.

La nivel renal, Ang II provoacă *vasoconstricţia arteriolei aferente şi a arteriolei eferente* (mai accentuată pe *arteriola eferentă*), reducerea fluxului plasmatic renal, cu menţinerea ratei de filtrare glomerulară.

Aldosteronul este un hormon steroid sintetizat la nivel corticosuprarenal. Secreţia este stimulată de Ang II, K^+, ACTH şi inhibată de hormonul natriuretic atrial. La nivel renal, aldosteronul acţionează prin stimularea Na^+-K^+-ATP-azei de la nivelul membranei bazolaterale, provocând reabsorbţia de Na^+, secreţia de K^+ şi de H^+ la nivelul tubului colector.

Prostaglandinele renale sunt acizi graşi nesaturaţi, derivaţi din acidul arahidonic prin intervenţia ciclooxigenazei. Prostaglandinele au atât proprietăţi vasodilatatoare, cât şi vasoconstrictoare. În condiţii normale fiziologice, prostaglandinele au efecte minime la nivel renal. În condiţii patofiziologice (hemoragie, insuficienţă cardiacă congestivă, depleţie de volum), prostaglandinele vasodilatatorii (PGE_2, PGI_2) contracarează efectele angiotensinei II şi ale catecolaminelor. Tromboxanul A_2 are efect vasoconstrictor renal cu reducerea fluxului sangvin renal şi a ratei de filtrare glomerulare.

Eritropoietina este o glicoproteină sintetizată la adult la nivel renal (în proporţie de 90%) în celule peritubulare interstiţiale de la joncţiunea corticomedulară. Producţia extrarenală de eritropoietină este predominant hepatică. Sinteza este stimulată de hipoxia, ce rezultă din anemia sau ischemia rinichiului. Eritropoietina acţionează asupra unităţilor formatoare de colonii (*colony forming units* CFU) ale celulelor eritroide şi stimulează producţia de globule roşii de către măduvă. Eritropoietina stimulează, de asemenea, eliberarea de reticulocite în sânge. Producţia de eritropoetină este stimulată de unii factori: HIF-1 (*hypoxia inducible factor 1*), prostaglandine, vasopresină, radicali liberi de oxigen, androgeni. Antiinflamatoarele nesteroidiene blochează producţia de eritropoietină; de asemenea, unele citokine (interleukina 1 şi factorul de necroză tumorală α) inhibă producţia de eritropoietină. Pe lângă rolul esenţial în eritropoieză, eritropoietina prezintă şi efecte pleiotrope, în principal de limitare a apoptozei în leziunile de ischemie-reperfuzie la nivel renal, miocardic şi cerebral.

Rinichiul joacă un rol esenţial în *transformarea vitaminei D în metaboliţi activi*. Vitamina D este metabolizată, în primul rând, la nivelul ficatului (25-hidroxi-vitamina D) şi, din nou, la rinichi în 1,25-dihidroxi-vitamina D. Acest metabolit este cel mai activ asupra absorbţiei intestinale de calciu.

Pe lângă numeroşii receptori pe care îi conţine pentru hormonul paratiroidian şi aldosteron, rinichiul participă, de asemenea, la degradarea a numeroşi hormoni polipeptidici (insulină, glucagon, gastrină, hormon paratiroidian). Nivelul plasmatic la unii dintre aceşti hormoni poate creşte în cursul insuficienţei renale, ca urmare a creşterii duratei lor de viaţă. Acest mecanism poate explica creşterea nivelului gastrinei în IRC sau diminuarea necesităţilor de insulină la diabetici, atunci când survine insuficienţa renală.

Bibliografie

- Reddy A. *Essentials of Renal Physiology*. East Hanover, College Book Publishers, 1999
- Schrier RW. *Manual of Nephrology : Diagnosis and Therapy*. Lippincott, Philadelphia, 2005
- Ursea N. *Tratat de nefrologie*, ediţia a II-a. Artprint, Bucureşti, 2006

Capitolul 2

Abordarea clinică a pacientului cu boală renală

Paul Gusbeth-Tatomir, Maria Covic, Liviu Segall, Adrian Covic

Pacienţii în privinţa cărora medicul generalist suspectează o nefropatie se adresează, de regulă, nefrologului pentru una dintre următoarele modificări patologice:

- hipertensiune arterială severă;
- proteinurie;
- creşterea creatininei serice şi/sau a ureei sangvine;
- hematurie micro- sau macroscopică;
- litiază renală sau infecţii urinare recidivante;
- alte circumstanţe clinice.

Consultaţia clinică nefrologică poate orienta diagnosticul spre: sindroame glomerulare, HTA renovasculară şi nefropatii vasculare, uropatii, insuficienţă renală acută sau cronică sau spre alte diagnostice. Pentru elucidarea diagnosticului se impun investigaţii complementare:

1. *examene biologice*: biochimia sângelui şi a urinii, hematologie, imunologie, explorări funcţionale renale;
2. *explorări imagistice*;
3. *examenul morfologic*, atunci când este indicat, realizat în urma biopsiei renale.

Evaluarea clinică a pacientului cu boală renală suspectată sau confirmată reprezintă o veritabilă provocare pentru medicul practician, deoarece:

- simptomatologia renourinară este frecvent absentă/frustă;
- frecvent, simptomele sunt nespecifice;
- deseori, sunt prezente semnele şi simptomele unor boli sistemice;
- durerea „renală" lipseşte în majoritatea bolilor renale.

2.1. Anamneza

Anamneza reprezintă un element clinic esenţial în diagnosticul de fineţe al bolilor renale. Pacientul trebuie întrebat mai întâi asupra *caracterului debutului* manifestărilor patologice. Un debut *acut* este sugestiv pentru insuficienţa renală acută, glomerulonefrită acută şi infecţii urinare. *Debutul subacut* al simptomatologiei se întâlneşte în glomerulonefrita rapid progresivă şi unele glomerulopatii secundare. În fine, debutul *insidios* apare, de regulă, în insuficienţa renală cronică, multe glomerulopatii cronice, nefropatii tubulointerstiţiale cronice etc.

Care sunt elementele anamnestice importante în bolile renale? Sunt necesare anumite întrebări dirijate, care să precizeze eventuale amănunte relevante pentru bolile renale.

- *Există antecedente personale de boală renală ?*

Infecţiile urinare înalte frecvente sunt sugestive pentru nefropatie obstructivă sau, eventual, pielonefrită cronică. Glomerulonefrita acută în antecedente poate sugera un defect renal persistent. Prezenţa retenţiei azotate cu mai puţin de trei luni în urmă este diagnostică pentru insuficienţa renală cronică.

- *Există antecedente de boală renală sistemică ?*

Pacientul cu un istoric îndelungat de diabet zaharat prezintă un risc crescut de nefropatie diabetică. Lupusul eritematos sistemic se complică frecvent cu nefropatie lupică.

- *A prezentat pacientul infecţii ale căilor respiratorii ?*

Infecţii recente ale căilor respiratorii se asociază cu apariţia glomerulonefritei acute poststreptococice şi cu nefropatia cu IgA. Infecţiile respiratorii recidivante pot sugera imunitate redusă sau un status disimunitar.

- *Există istoric de colică renală ?*

Pacientul formator de calculi poate prezenta insuficienţă renală acută obstructivă sau nefropatie obstructivă cronică. De asemenea, bolnavul litiazic poate avea modificări metabolice favorizante ale unor boli renale cronice (nefropatia hiperuricemică, hiperoxaluria).

- *Pacientul prezintă intoleranţă digestivă persistentă (inapetenţă, greaţă, vărsături în special matinale) ?*

Intoleranţa digestivă se întâlneşte în stadiile avansate ale insuficienţei renale cronice şi în insuficienţa renală acută severă.

- *Bolnavul prezintă astenie intensă, progresivă ?*

Astenia intensă reprezintă un semn de insuficienţă renală cronică avansată, ca expresie atât a impregnării uremice, cât şi a sindromului anemic. Astenia se asociază, de fapt, cu orice boală renală sau sistemică severă.

• *Există antecedente de sindrom edematos ?*

Sindromul edematos este sugestiv pentru istoricul de glomerulopatie acută sau cronică, precum şi pentru insuficienţa renală.

• *Există antecedente de hipertensiune arterială ?*

HTA veche, chiar relativ uşoară, poate cauza nefroangioscleroza „benignă". HTA „malignă" poate produce insuficienţa renală acută ireversibilă. Istoricul de HTA severă (valori tensionale mari sau necesar de multiple antihipertensive în doze mari) este sugestiv pentru HTA secundară, de regulă, renovasculară sau renoparenchimatoasă. Hipertensiunea apărută la tânăr sau la vârstnic sugerează de asemenea HTA secundară.

• *Pacientul prezintă poliurie nocturnă persistentă ?*

Poliuria nocturnă (a nu se confunda cu polakiuria nocturnă a prostaticului) este sugestivă pentru IRC moderată/avansată. Poliuria diurnă şi nocturnă se întâlneşte în faza poliurică a IRA.

• *A prezentat reduceri ale volumului urinar ?*

Anuria brusc instalată sugerează o boală renală obstructivă. Oliguria rapid instalată poate indica insuficienţă renală acută. Oliguria progresivă se poate întâlni în glomerulonefrita acută şi IRC.

• *A prezentat modificări de culoare ale urinii ?*

- *hematuria macroscopică cu cheaguri* este sugestivă pentru o afecţiune urologică ;
- *hematuria macroscopică intermitentă* poate fi întâlnită în nefropatia cu IgA ;
- *urinile roşii-brune* pot fi o expresie a hematuriei macroscopice, dar şi a hemoglobinuriei sau mioglobinuriei masive ;
- *urina spumoasă* poate fi întâlnită în sindromul nefrotic ;
- *urina tulbure*, fetidă, este caracteristică infecţiilor urinare ;
- *urina matinală decolorată* sugerează un defect de concentraţie (IRC, nefropatii tubulointerstiţiale, tubulopatii ereditare, diabet insipid) ;
- *prezenţa fragmentelor tisulare* în urină indică prezenţa necrozei papilare.

• *Pacientul prezintă tulburări micţionale ?*

Polakiuria şi micţiunea dureroasă sunt sugestive pentru o infecţie urinară joasă sau înaltă. Disuria, incontinenţa urinară, micţiunea imperioasă pot fi întâlnite în afecţiuni prostatice şi vezicale, multe dintre acestea cu potenţial răsunet asupra rinichilor.

Anamneza familială este deosebit de importantă la pacientul renal. Următoarele elemente anamnestice trebuie urmărite în mod special la pacientul cu afecţiune renală :

• *Există istoric de IRC la rudele de gradul I ?*

Subiecţii cu rude apropiate care au IRC prezintă, de asemenea, risc crescut de disfuncţie renală cronică, chiar în absenţa unei afecţiuni genetice patente.

- *Există istoric familial de boală polichistică renală (forma autosomal dominantă) ?*

Prezența acestui istoric la unul dintre pacienți conferă un risc de transmitere de 50%. Uneori, pacientul cu boală polichistică poate preciza doar că unul dintre părinți/frați a decedat printr-o boală renală. În alte cazuri, bolnavul actual își amintește că unul dintre părinți a decedat prin accident vascular cerebral hemoragic, în contextul unor valori tensionale mari.

- *Pacientul are frați/părinți cu glomerulopatii ?*

Există o predispoziție familială pentru glomerulopatii, explicabilă prin susceptibilitatea pentru disimunitate.

- *Există un istoric familial de diabet zaharat ?*

Atât DZ de tip 1, dar mai ales cel de tip 2 la un subiect, conferă un risc crescut de boală diabetică la descendenții direcți. Mai mult, predispoziția pentru nefropatie diabetică este și ea determinată într-o măsură importantă de factori genetici.

- *Există un istoric familial de ateroscleroză precoce ?*

Ateroscleroza precoce familială nu reprezintă doar un factor de risc major pentru morbiditate și mortalitate cardiovasculară, ci și pentru afectare renală aterosclerotică (stenoză de arteră renală și, consecutiv, nefropatie ischemică).

2.1.1. *Anamneza privind terapii medicamentoase anterioare*

Cunoașterea amănunțită a medicației cronice și a celei recente este esențială pentru conturarea diagnosticului afecțiunii renale, precum și pentru managementul ulterior al cazului. Ca urmare, este necesară o anamneză atentă, insistentă, reluată în timp, precum și consultarea amănunțită a documentației medicale anterioare a pacientului (bilete de ieșire din spital, rețete, buletine de analize). Situațiile în care anamneza privind medicația sunt relevante pentru o boală renală sunt următoarele :

- un istoric recent de tratament îndelungat cu *aminoglicozide* (mai recent de șase zile), mai ales cu doza neadaptată funcției renale, sugestiv pentru IRA (necroza tubulară acută prin mecanism toxic direct) ;
- un istoric recent de tratament antibiotic ambulator sau intraspitalicesc, cu derivați de *peniciline*, *cefalosporine*, *chinolone*, însoțit de IRA și, eventual, de manifestări alergice cutanate. Sugerează nefrita interstițială acută alergică ;
- un consum recent de *AINS*, mai ales la vârstnici, diabetici și hipertensivi, pacienți cu IRC preexistentă, în special când se asociază deshidratarea și/sau un tratament cu IECA/sartani/diuretice. Frecvent, această situație duce la IRA funcțională sau la necroza tubulară acută ;
- un consum cronic (ani de zile), constant (zilnic), în cantități mari (doză cumulativă de 2-7 kg) de *analgezice*, *AINS* sau *combinația acestora*. Frecvent, această situație duce la nefrita interstițială cronică (nefropatie analgezică) ;

- un tratament recent cu *citostatice*: cisplatina cauzează nefrotoxicitate tubulară directă (necroza tubulară acută). Sindromul de liză tumorală, care, eventual, urmează tratamentului cu citostatice, determină de asemenea NTA;
- necesitatea administrării de multiple (cel puţin trei) clase de antihipertensive în doze mari, fără a se obţine un control tensional adecvat, sugerează HTA secundară reno-parenchimatoasă sau renovasculară.

2.1.2. *Anamneza ocupaţională*

- *Expunerea cronică la plumb sau mercur* este sugestivă pentru nefropatie interstiţială cronică, cauzată de aceste elemente grele.
- *Expunerea la hidrocarburi* se asociază cu o incidenţă crescută a glomerulonefritei rapid progresive.
- Prezenţa IRA severe, însoţită de acidoză metabolică severă, în special, la un pacient etilic cronic, sugerează fie *intoxicaţie cu etilenglicol* (antigel), fie cu *metanol* (ingestie de alcool industrial).
- *Lucrul prelungit în frig* favorizează infecţiile urinare, în special, la femei.
- *Profesiile sedentare şi dieta hipercalorică* favorizează ateroscleroza generalizată, incluzând nefropatia ischemică.

2.2. Examenul fizic

Examenul fizic general

- *Starea generală alterată* se întâlneşte atât în IRC avansată, cât şi în IRA severă. De asemenea, orice boală sistemică severă cu afectare renală se poate însoţi de alterarea stării generale (diabet zaharat decompensat, LES activ, mielom multiplu, vasculită sistemică etc.).

- *Modificările cutanate* sunt frecvente în bolile renale. Paliditatea teroasă este specifică sindromului uremic din IRC avansată. Pielea este uscată, cu pliu cutanat persistent la pacientul deshidratat cu IRA sau cu IRC. Pacientul cu uremie cronică prezintă frecvent escoriaţii cutanate, din cauza pruritului uremic. Atât în IRC avansată, cât şi în IRA severă, se observă frecvent peteşii şi echimoze ca expresie a tulburărilor de coagulare. Erupţii purpurice se mai întâlnesc în vasculitele sistemice, nefrita interstiţială acută imunoalergică, colagenoze, purpura Henoch-Schönlein, purpura trombotică trombocitopenică etc.

- *Modificările ţesutului subcutanat*. Ţesutul subcutanat este frecvent slab reprezentat la pacienţii cu afecţiuni renale cronice severe (IRC avansată cu malnutriţie). Modificări asemănătoare se constată în cazul glomerulopatiilor secundare neoplaziilor

sau altor afecţiuni sistemice severe. Pacientul obez cu sindrom nefrotic prezintă frecvent nefropatie diabetică sau glomeruloscleroză focală şi segmentală.

- *Edemele* sunt frecvente în bolile renale. Ca urmare, la orice pacient edematos trebuie realizat diagnosticul diferenţial cu alte cauze majore de edeme (boli cardiace, hepatice, endocrine, venoase). Mai mult, pacientul cu edeme cardiace sau hepatice poate prezenta disfuncţie renală semnificativă (IRA sau IRC în insuficienţa cardiacă congestivă, sindrom hepatorenal în ciroza hepatică).

Edemele renale tipice sunt simetrice, albe, moi (lasă godeu), fiind caracteristice pentru sindromul nefrotic. De asemenea, pacientul cu IRA sau IRC hiperhidratat prezintă sindrom edematos, mergând de la edeme discrete până la anasarcă. Edemele asimetrice sugerează tromboza venoasă profundă (sindrom nefrotic sever, pacient cu afecţiune renală severă, imobilizat la pat).

- Prezenţa *ganglionilor palpabili* sugerează fie o infecţie (streptococică, sifilitică, tuberculoasă, virală – citomegalovirus etc.), fie o neoplazie (asociată cu glomerulopatie secundară, IRA prin sindrom de liză tumorală etc.).

- *Ţesutul muscular* este slab reprezentat la pacientul malnutrit cu afecţiune renală şi/sau sistemică severă şi îndelungată. Hipotrofia musculară se poate întâlni şi în colagenoze (polimiozită) şi la pacientul cu tratament corticosteroid îndelungat (glomerulopatii primitive, nefropatie lupică, vasculite sistemice, glomerulonefrită rapid progresivă). Ţesutul muscular dureros, edemaţiat se întâlneşte în sindromul de strivire (*crush-syndrome*), însoţit de rabdomioliză masivă şi IRA mioglobinurică.

- *Aparatul osteoarticular.* Durerile osteoarticulare difuze, însoţite sau nu de calcificări periarticulare, se întâlnesc frecvent la pacientul cu IRC terminală tratat timp îndelungat prin dializă cronică. Osteonecroza aseptică de cap femural, cu impotenţă funcţională, se constată, în special, la pacienţii renali cu istoric de tratament îndelungat cu corticosteroizi în doze mari. Poliartralgiile sunt frecvente la pacientul cu nefropatie lupică. Semnele celsiene prezente în special la nivelul halucelui (în cadrul atacului de gută) pot sugera coexistenţa unei nefropatii hiperuricemice.

Deformările articulare se întâlnesc la pacientul cu poliartrită reumatoidă. Prezenţa modificărilor artrozice la un pacient cu disfuncţie renală sugerează consumul acut sau cronic de antiinflamatoare nesteroidiene (cauză importantă atât de IRA, cât şi de nefropatie analgezică).

Examinarea coloanei vertebrale lombare este utilă în special pentru diagnosticul diferenţial între o afecţiune vertebrală şi una renală (infecţie urinară, nefropatie obstructivă).

- *Aparatul respirator. Colecţiile pleurale* sunt fie expresia sindromului edematos sever (anasarca), fie a unei boli sistemice cu coafectare renală. *Infecţiile respiratorii* se asociază cu glomerulonefritele acute, nefropatia cu IgA, dar şi cu orice situaţie însoţită de imunitate redusă (insuficienţa renală acută sau cronică, tratament imunosupresiv, boli sistemice). La pacientul renal imunodeprimat, infecţia respiratorie

specifică (tuberculoza pulmonară) este semnificativ mai frecventă în comparaţie cu populaţia generală. În cazul pacienţilor transplantaţi renal, pneumopatia interstiţială acută asociată citomegalovirozei poate evolua cu insuficienţa respiratorie. *Hemoptiziile* sunt întâlnite în sindromul pulmo-renal (boala Goodpasture, vasculita sistemică, edemul pulmonar acut la un pacient cu IRA sau IRC, supradozarea de anticoagulante la un pacient cu sindrom nefrotic şi disfuncţie renală etc.). Semnele şi simptomele de *tromboembolism pulmonar* se întâlnesc la pacienţi cu risc trombotic mare (sindromul nefrotic sever, afecţiunea renală severă, debilitantă, sindromul anticorpilor anticardiolipinici). *Insuficienţa respiratorie acută* este frecventă la pacientul cu IRA severă, în cadrul insuficienţei multiple de organ. Pe de altă parte, infecţiile pulmonare cronice pot cauza amiloidoza sistemică secundară, de regulă, cu afectare renală.

• *Aparatul cardiovascular.* Pacientul cu insuficienţă renală cronică prezintă extrem de frecvent *comorbidităţi cardiovasculare, disfuncţia renală cronică fiind un factor de risc în sine, cu un impact prognostic mai important decât factorii de risc „clasici", precum dislipoproteinemia, HTA sau fumatul.* Aceste comorbidităţi pot fi cauza disfuncţiei renale cronice (ateroscleroza generalizată, insuficienţa cardiacă congestivă) sau sunt un rezultat al uremiei cronice.

- *Insuficienţa ventriculară stângă*, cu toate semnele şi simptomele caracteristice, este frecventă la pacientul hiperhidratat cu IRA sau IRC, în special, dacă este oliguric/anuric şi dacă asociază HTA severă. Mai mult, pacientul prezentând semne şi simptome de insuficienţă cardiacă congestivă globală prezintă deseori disfuncţie renală (acută sau cronică).
- *Hipertensiunea arterială* necesită o atenţie deosebită la pacientul renal, fiind un factor major de progresie a disfuncţiei renale, precum şi un factor de risc cardiovascular important la un subiect ce prezintă deja un risc foarte ridicat. Măsurarea frecventă (de două ori pe zi) a TA este obligatorie la majoritatea pacienţilor renali internaţi. Pacienţii renali prezintă frecvent abolirea ritmului circadian fiziologic al TA, cu valori tensionale asemănătoare sau chiar mai mari în cursul nopţii, în comparaţie cu valorile tensionale diurne. De asemenea, este importantă măsurarea TA în ortostatism, în vederea decelării hipotensiunii ortostatice, expresie subtilă a deshidratării (IRA, IRC) sau a neuropatiei vegetative (IRC în stadiul terminal, însoţită sau nu de diabet zaharat).
- Pacientul cu insuficienţă renală prezintă frecvent *aritmii* importante/maligne (extrasistolie ventriculară, episoade de tahicardie ventriculară, fibrilaţie atrială paroxistică sau cronică), fie ca expresie a diselectrolitemiei, fie datorită afectării cardiace severe.
- *Frecătura pericardică* este relativ frecvent întâlnită la pacientul cu IRC avansată, prezentat tardiv la medic. Prezenţa frecăturii pericardice reprezintă un semnal de alarmă, necesitând iniţierea de urgenţă a hemodializei. În absenţa acesteia, pericardita uremică evoluează spre tamponadă pericardică (puls paradoxal, insuficienţă ventriculară dreaptă acută).

• *Aparatul digestiv.* Afecţiunile digestive sunt frecvente la pacientul renal. *Simptomatologia dispeptică de tip ulceros* se întâlneşte deseori la pacientul cu retenţie azotată majoră (ulcere peptice cauzate de gastrita uremică). Pacientul cu boală renală prin disimunitate (glomerulopatii cronice) în tratament cu corticosteroizi poate, de asemenea, să prezinte simptomatologie ulceroasă. *Hepatita cronică* se asociază cu mai multe boli renale. Infecţiile cu virusul hepatitic B sau C determină glomerulopatii secundare. În unele cazuri, se asociază manifestări cutanate şi sistemice de tip vasculitic (crioglobulinemie secundară infecţiei cu virusul hepatitic C). Mai mult, la pacientul cu IRC terminală tratat prin dializă se constată o frecvenţă crescută a infecţiilor cu virusuri hepatitice (risc crescut de infecţie prin prezenţa circuitului extracorporeal de hemodializă, imunitate redusă şi, eventual, transfuzii de sânge). Ca urmare, examenul clinic al ficatului şi splinei trebuie efectuat atent la pacientul renal. Pacienţii cu semne de decompensare hepatică (parenchimatoasă şi/sau vasculară) şi oligurie/retenţie azotată pot dezvolta sindrom hepatorenal.

• *Aparatul renal.* De obicei, rinichii pot fi palpaţi adecvat doar la persoanele slabe. Durerea la palparea rinichilor sugerează o infecţie urinară înaltă şi/sau obstrucţie. Prezenţa unor mase globuloase, policiclice, în fosele iliace sugerează prezenţa bolii polichistice renale. Punctele ureterale dureroase indică prezenţa unei obstrucţii. Însă, în majoritatea bolilor renale, nu este prezentă simptomatologia algică.

La pacientul renal se va monitoriza atent şi sistematic *diureza*, notându-se modificările de volum, culoare, miros (inspecţia vizuală a urinii de către medic este obligatorie).

• *Aparatul genital.* Infecţiile genitale (vaginite, anexite etc.) favorizează infecţiile urinare. Neoplasmele genitale se pot manifesta ca sindrom edematos (sindrom nefrotic secundar) sau pot determina anurie/nefropatie obstructivă. Ca urmare, examenul ginecologic (inclusiv al sânului şi ganglionilor axilari) este obligatoriu la pacienta cu afecţiune renală şi cu simptomatologie sugestivă. Simptomatologia prostatică, în prezenţa disfuncţiei renale şi/sau a infecţiei urinare sugerează obstrucţia căilor urinare. Tuşeul prostatic este obligatoriu la pacientul vârstnic cu afecţiune renală.

• *Organele de simţ.* Surditatea este prezentă la pacientul cu anumite afecţiuni renale genetice, cum ar fi sindromul Alport. Tulburările de vedere sugerează prezenţa re[illegible]patiei diabetice sau a celei hipertensive.

• *Sistemul nervos.* Pacientul cu retenţie azotată majoră poate prezenta tulburări psihice [illegible]ergând de la dificultăţi de concentrare până la coma uremică. Convulsiile şi coma pot fi manifestarea unor tulburări diselectrolitemice severe (în special hipo- şi hipernatremia asociată cu IRA).

Pacientul cu uremie cronică poate prezenta semne şi simptome de *neuropatie senzorială* (arsuri, sindromul „picioarelor neliniştite") şi/sau *motorie*. Frecvent, aceste manifestări clinice provoacă depresie.

Neuropatia uremică vegetativă se manifestă prin hipotensiune ortostatică, tahicardie, inversarea ritmului circadian fiziologic al TA, tulburări de tranzit intestinal, tulburări

micţionale. Tulburările neuropatice sunt mai pregnante în cazul asocierii neuropatiei diabetice şi/sau etanolice. Prezenţa *mononeuropatiilor multiple* sugerează o afecţiune vasculitică.

În concluzie, pacientul renal necesită o anamneză riguroasă şi un examen fizic foarte atent, cuprinzând totalitatea aparatelor şi sistemelor. Manifestările clinice ale bolilor renale sunt polimorfe, evidenţiindu-se numeroase manifestări la nivelul diverselor organe şi sisteme. Aceasta se datorează atât frecvenţei crescute a afectării renale în boli cu răsunet sistemic, precum şi complicaţiilor multiple ale bolilor renale acute sau cronice. Frecvent, simptomatologia „renală" tipică este absentă, frustă sau nespecifică, reprezentând o provocare pentru clinician în perspectiva unui diagnostic corect şi complet al afecţiunii renale.

Bibliografie

- Berhand Y, Dussol B. *Nephrologie*. Elsevier, Paris, 1999
- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds.). *Handbook of Dialysis* (4th ed.). Lippincott, Philadelphia, 2005
- Johnson RJ, Feehally J (eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed.). Mosby, Edinburg, 2003
- Risler T, Müller GA, Rosendahl W. *Therapieschemata Nephrologie* (2nd ed.). Urban & Schwarzenberg, München, 1997
- Ungureanu G, Covic M. *Terapeutică medicală*. Polirom, Iaşi, 2000

Capitolul 3

Investigaţii paraclinice la pacientul cu boală renală

Paul Gusbeth-Tatomir, Maria Covic, Irina Mititiuc, Adrian Covic

3.1. Determinarea funcţiei excretorii renale

Determinarea funcţiei excretorii renale este *esenţială pentru diagnosticul insuficienţei renale acute sau cronice*. De asemenea, cunoaşterea exactă a capacităţii excretorii renale este indispensabilă pentru determinarea *dozajului medicamentelor*, împiedicând astfel potenţiale accidente legate de supradozaj.

Toţi pacienţii ambulatorii cu *mare risc de boală renală* (diabetici, hipertensivi, aterosclerotici, pacienţi cu antecedente familiale sau personale de boală renală, pacienţi expuşi unei medicaţii cronice potenţial nefrotoxice) trebuie investigaţi obligatoriu, periodic, în ceea ce priveşte funcţia renală. Parametrii de retenţie azotată vor fi obligatoriu determinaţi, de asemenea, la toţi pacienţii internaţi, indiferent de boala sau secţia în care aceştia sunt investigaţi.

Funcţia excretorie renală se determină utilizând în principal doi parametri sangvini uşor de efectuat şi ieftini – *ureea plasmatică* şi *creatinina serică*. Dintre aceştia, creatinina serică reflectă mai fidel funcţia renală; totuşi, rata de filtrare glomerulară se apreciază mai exact cu ajutorul unor formule (vezi mai jos) decât prin simpla determinare a creatininei serice. Ureea şi creatinina serică fac parte din bilanţul biologic de rutină, efectuat anual de către medicul de familie, la toţi pacienţii înscrişi pe liste, chiar şi în plină sănătate aparentă.

3.1.1. *Ureea plasmatică*

Valorile normale – VN – sunt în intervalul 10-50 mg/dl.

- Valori crescute se întâlnesc în: IRA, IRC şi stări însoţite de hipercatabolism (*sepsis*, tratament cu corticosteroizi în doze mari etc.).
- Valori reduse ale ureei sunt sugestive pentru disfuncţie hepatică severă şi malnutriţie.

În lumea anglo-saxonă, frecvent, în locul ureei plasmatice se determină BUN (*blood urea nitrogen* = azotul ureic). Echivalența dintre uree și BUN se obține împărțind valoarea ureei plasmatice la 2,2.

3.1.2. *Creatinina serică*

VN se regăsesc în intervalul 0,6-1,0 mg/dl la femei, 0,8-1,3 mg/dl la bărbați, conversia de la mg/dl la µmoli/l făcându-se înmulțind valoarea în mg/dl cu 88,4.

- Valori crescute se întâlnesc în IRA și IRC (însă numai după o reducere cu cel puțin 50% a funcției excretorii renale!), rabdomioliză, acromegalie.
- Valori reduse sunt întâlnite în malnutriție, la pacienți cu masă musculară redusă, sarcină (hemodiluție).

Pentru exprimarea acestor parametri în µmoli se folosesc formule de conversie:

$$\text{creatinina în µmoli} = \text{creatinina mg/dl} \times 88{,}4$$
$$\text{ureea în mmoli} = \text{ureea mg/dl} : 5$$

Valori normale:

- ureea = 10-40 mg/dl (2-8 mmoli/l)
- creatinina serică „normală" la adult:
  - bărbat: 0,8-1,3 mg/dl (70-114 µmoli/l)
  - femeie: 0,6-1,0 mg/dl (53-88 µmoli/l)

Raportul normal între valorile ureei și creatininei este de 30 : 1. Când acest raport este mult mai mare, este sugestiv pentru IRA funcțională sau pentru o stare hipercatabolică.

Valorile „normale" (în special limita superioară a normalului) pentru creatinina serică trebuie interpretate cu mare precauție. Creatinina serică este dependentă de sexul, vârsta și dimensiunile pacientului, precum și de masa musculară! *Creatinina serică crește peste valorile „normalului" doar la o reducere cu cel puțin 50% a ratei de filtrare glomerulară* (vezi figura 1).

Să luăm ca exemplu o pacientă vârstnică (de 70 de ani), cu greutate de 45 kg, care are clearance creatininic de 31 ml/min în condițiile unei creatinine serice de 1,2 mg/dl! Ca urmare, pacienta prezintă o *reducere la o treime a funcției renale*! Această constatare are importante consecințe clinice:

1. pacienta are mare risc de progresie spre insuficiență renală cronică terminală (în cazul în care disfuncția renală este cronică); pacienta prezintă IRA semnificativă (în cazul unor valori anterioare mai reduse ale creatininei serice);
2. pacienta prezintă un risc cardiovascular foarte mare (disfuncția renală cronică reprezintă un factor de risc cardiovascular mult mai potent decât factorii de risc cardiovascular „tradiționali" – dislipidemia, fumatul etc.);
3. pacienta este foarte vulnerabilă la orice factor de acutizare a disfuncției renale (hipovolemie, hipotensiune, deshidratare, medicație precum AINS, IECA, diuretice, aminoglicozide etc.);

4. în absenţa calculării clearance-ului creatininic, riscul de supradozare a medicamentelor este foarte mare. *De exemplu, dacă doza obişnuită de vancomicină este de 2 g/zi la funcţie renală normală, la această pacientă, doza adecvată este de 1 g la 3 zile!*

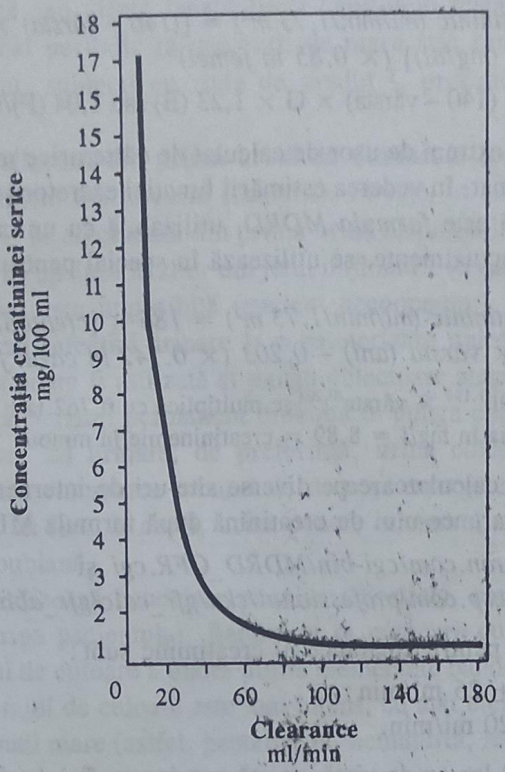


Figura 1. *Relaţia dintre creatinina serică şi clearance-ul creatininic*

La subiecţi cu înălţime şi greutate mică, vârstnici, cu masă musculară redusă, chiar la o reducere cu 70% a funcţiei excretorii renale, creatinina serică poate fi încă „normală". Ca urmare, pacienţi cu disfuncţie renală importantă (fie prin IRA, fie prin boală renală cronică) pot rămâne nediagnosticaţi, dacă medicul se bazează doar pe valoarea creatininei serice – cu consecinţe terapeutice şi prognostice nefaste!

În consecinţă, pe baza creatininei serice, se efectuează o estimare mai precisă a ratei de filtrare glomerulară, prin *clearance-ul de creatinină*. La pacienţii spitalizaţi, se poate calcula *direct* clearance-ul creatininic după următoarea formulă:

Clearance-ul creatininic (ml/min/1,73 m²) = creatinina urinară (mg/dl) × volum urinar (ml)/creatinina serică (mg/dl) × timpul de colectare (minute = 1440 minute în 24 ore).

Această determinare, deşi mai fidelă decât calcularea indirectă a clearance-ului de creatinină, este relativ dificil de implementat în practica medicală curentă, deoarece

presupune colectarea precisă, pe 24 de ore, a urinii pacientului. În cazul pacienţilor cu complianţă redusă, erorile în colectarea urinii pot duce la concluzii false.

În practica medicală curentă, cea mai utilizată este *formula Cockroft-Gault*:

Clearance-ul creatininic (ml/min/1,73 m²) = [(140 - vârsta) × greutatea (kg)/72 × creatinina serică (mg/dl)] (× 0,85 la femei)

Cl de creatinină = (140 - vârsta) × G × 1,23 (B) sau 1,04 (F)/creatininemia (µmol/l)

Această formulă, extrem de uşor de calculat de către orice medic, trebuie folosită la orice pacient internat, în vederea estimării funcţiei excretorii renale. O formulă de calcul şi mai precisă este *formula MDRD*, utilizabilă cu un calculator de buzunar relativ performant (actualmente, se utilizează în special pentru studii clinice):

Clearance-ul creatininic (ml/min/1,73 m²) = 186 × [creatinina serică (µmol/l) × 0,0113] - 1,154 × vârsta (ani) - 0,203 (× 0,742 în cazul femeilor)

186 × cr s în $mg/dl^{-1,154}$ × $vârsta^{-0,203}$ se multiplică cu 0,762 la F şi cu 1,21 pentru rasa neagră creatininemia în mg/l = 8,89 = creatininemie în mmol/l

Există în prezent calculatoare pe diverse site-uri de internet, care permit determinarea rapidă a clearance-ului de creatinină după formula MDRD:

- *http://www.nephron.com/cgi-bin/MDRD_GFR.cgi* şi
- *http://www.aranesp.com/professional/ckd/gfr_calc/gfr_abbr_mdrd.jsp*

Valorile normale pentru clearance-ul creatininic sunt:

- la bărbaţi: 125 ± 25 ml/min;
- la femei: 95 ± 20 ml/min.

Începând cu al 40-lea an de viaţă, există o reducere fiziologică a ratei de filtrare glomerulară cu circa 1 ml/an. Disfuncţia renală cronică (boala cronică de rinichi) este cert prezentă dacă subiectul prezintă o reducere a clearance-ului creatininic la sub 60 ml/min timp de mai mult de 6 luni (vezi capitolul „Boala cronică de rinichi").

3.2. Examenul de urină

Examenul de urină reprezintă o investigaţie esenţială şi indispensabilă la pacienţii cu afecţiuni renale. Examenul de urină cuprinde *examenul sumar de urină* şi examenul în microscopie optică al *sedimentului urinar*.

3.2.1. *Examenul sumar de urină (ESU)*

ESU reprezintă o investigaţie biochimică simplă, rapidă şi ieftină. ESU este un test *screening* obligatoriu la toţi pacienţii internaţi, indiferent de natura bolii care a necesitat internarea. De asemenea, ESU ar trebui sa facă parte din investigaţiile

periodice (anuale) în populaţia generală, chiar şi la persoanele în aparentă stare de sănătate. În mod deosebit, detectarea semicantitativă a hematuriei şi proteinuriei prin ESU oferă informaţii importante asupra unor afecţiuni nefrologice şi urologice cu evoluţie subclinică sau clinic frustă (vezi capitolele respective). Cu atât mai mult, ESU este indicat periodic la pacienţii de mare risc renal (diabetici, hipertensivi, aterosclerotici, subiecţi cu rude de gradul I, prezentând afecţiuni renale severe etc.).

Ideal, ESU se realizează din prima urină de dimineaţă (cea mai concentrată), colectată într-un recipient foarte curat (nesteril). Fireşte, în cursul prezentărilor de urgenţă la medic, ESU se efectuează din prima urină disponibilă. Se preferă, ca şi în cazul uroculturii, urina „prinsă în zbor din jetul mijlociu". În cazul în care colectarea urinii de către pacient este imposibilă (pacient necooperant), se utilizează cateterizarea vezicală (riscul infecţiei urinare la o cateterizare unică este neglijabil). La bărbatul necooperant poate fi utilizată şi punga colectoare ataşată la un prezervativ. Pacienţii care sunt cateterizaţi permanent prezintă în punga colectoare urină expusă unei staze prelungite; ca urmare, de preferinţă, urina colectată la acest tip de pacienţi se obţine prin clamparea tubului de dren şi extragerea urinii de deasupra locului de clampare. În fine, la copii, urina pentru examenul urinar se poate obţine prin aspiraţie suprapubiană.

Pentru ESU se utilizează bandelete reactive (*dipstick*), care se cufundă pentru câteva secunde în urina pacientului. Bandeleta se compară cu un etalon, indicând semnificaţia virajului de culoare a unora dintre elementele bandeletei (vezi figura 2). În general, cu cât virajul de culoare este mai intens, cu atât elementul patologic este prezent în cantitate mai mare (astfel, proteinuria, hematuria, leucocituria sau glucozuria se determină semicantitativ cu +, ++, +++, ++++). Pentru alte elemente, virajul de culoare indică, cu aproximaţie, o anumită valoare (de exemplu, a pH-ului, densităţii urinare). În fine, unele elemente investigate de către ESU se exprimă ca prezent/absent (de exemplu, nitriţii). ESU poate fi determinat de către orice medic, în ambulator; atunci când există probe numeroase, se preferă citirea automată a virajului de culoare de către un aparat, care eliberează un mic buletin-tip.

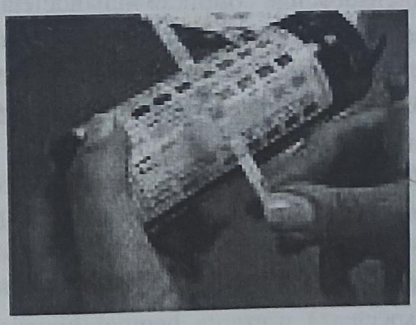


Figura 2. Dipstick *urinar (bandeletă reactivă)*

Care sunt elementele clinice investigate şi informaţiile oferite de către examenul sumar de urină?

- *pH-ul urinar* variază în mod fiziologic, în funcţie de tipul de alimentaţie (predominant proteică – pH acid sau predominant vegetariană – pH bazic), de la 4,5 la 8; acesta este şi intervalul pe care îl poate măsura ESU. Determinarea pH-ului urinar are valoare limitată (de exemplu, în determinarea complianţei la tratamentul de alcalinizare a urinii). Pentru evaluarea acidozelor tubulare, ESU nu este suficient de sensibil.
- *Densitatea urinară specifică* în urina concentrată de peste noapte este între 1.015 şi 1.030. Determinarea unei densităţi <1.015 în aceeaşi urină sugerează o reducere semnificativă a capacităţii de concentrare a urinii (de regulă, prin afectarea tubulointerstiţială din IRA intrinsecă, IRC, nefropatii tubulare sau tubulointerstiţiale).
- Determinarea semicantitativă a *proteinuriei* (vezi şi subcapitolul „Determinarea şi evaluarea proteinuriei"): variaţia reacţiei de culoare se întinde de la „urme" la +4. Echivalenţele semicantitative sunt: urme = 5 – 20 mg/l, + = 30 mg/l, ++= 100 mg/l, +++ = 300 mg/l, ++++ >2.000 mg/l. Aceste cifre au valoare pur orientativă, evaluarea mai exactă realizându-se prin determinarea cantitativă a proteinuriei/24 h. Bandeleta reactivă este foarte sensibilă la prezenţa albuminei în urină şi mai puţin la prezenţa globulinelor, hemoglobinei sau lanţurilor uşoare. Urina negativă pentru proteine la metoda bandeletei reactive, dar pozitivă (>0,3 g/24 h) la determinarea cantitativă cu acid sulfosalicilic sugerează prezenţa lanţurilor uşoare. Urina foarte acidă şi prezenţa unor contaminanţi pot da reacţii *fals-pozitive*. De asemenea, penicilina în doze mari, tolbutamida şi sulfonamidele, precum şi substanţele de contrast iodate pot determina reacţii *fals-pozitive* pentru proteinurie. Metoda *dipstick* nu este suficient de sensibilă pentru detectarea microalbuminuriei.
- Determinarea prezenţei *sângelui* în urină (vezi şi subcapitolul „Diagnosticul şi evaluarea hematuriei"). Metoda bandeletei reactive se bazează pe activitatea peroxidazică a hemoglobinei, aceasta catalizând formarea unui peroxid organic, urmată de oxidarea unei substanţe conţinute în bandeletă. Hematiile intacte determină o colorare punctată a bandeletei, în timp ce hemoglobina liberă (rezultată frecvent din hemoliza hematiilor în urina depozitată timp mai îndelungat) determină colorarea uniformă a bandeletei. *Reacţiile fals-pozitive* sunt determinate de alţi oxidanţi contaminanţi de tipul poliviodon-iodului, hipocloritului sau peroxidazei bacteriene. De asemenea, mioglobina este detectată ca falsă hematurie, datorită capacităţii oxidative proprii. Ca urmare, în situaţia în care există o reacţie intens-pozitivă pentru hematii la ESU, în schimb la examenul microscopic al sedimentului urinar nu se constată prezenţa unei hematurii microscopice semnificative, se suspectează prezenţa hemoglobinuriei sau a mioglobinuriei. Prezenţa acidului ascorbic în urină dă *reacţii fals-negative* pentru hematurie.

- Determinarea prezenţei *nitriţilor* în urină reprezintă un test *screening* pentru bacteriurie. Această reacţie se bazează pe capacitatea bacteriilor gram-negative de a transforma nitraţii urinari în nitriţi, reacţie ce activează un cromogen. *Reacţii fals-negative* se produc în infecţiile cu enterococi şi alţi germeni care nu produc nitriţi în prezenţa acidului ascorbic. De asemenea, *reacţii fals-negative* se constată în situaţiile în care urina nu a fost reţinută în vezica urinară suficient timp (minim 4 ore) pentru a permite transformarea unei cantităţi suficiente de nitraţi în nitriţi.
- Determinarea *leucocituriei* se bazează pe capacitatea esterazelor secretate de către granulocite de a cliva pirol-aminoacid-esterii, rezultând piroli liberi, care reacţionează cu un cromogen conţinut în bandeleta reactivă. Testul pozitiv corespunde (funcţie de sensibilitatea testului) prezenţei a cel puţin 5-15 leucocite/câmp microscopic cu rezoluţie înaltă. *Reacţii fals-negative* se constată în prezenţa glicozuriei, în cazul unei densităţi urinare mari, excreţiei excesive de oxalaţi, precum şi la pacienţii în tratament cu cefalexină sau tetraciclină. *Reacţii fals-pozitive* se înregistrează în cazul contaminării urinii cu secreţie vaginală.
- Determinarea *glucozei* în urină se bazează pe capacitatea glucoz-oxidazei de a cataliza formarea de hidrogen peroxid, care reacţionează cu peroxidaza şi cu un cromogen conţinut în bandeletă. Prezenţa în urină a acidului ascorbic sau a corpilor cetonici poate determina reacţii *fals-negative*. Totuşi, în cazul cetoacidozei diabetice, glucozuria importantă previne reacţiile fals-negative, chiar în prezenţa unei cetonurii importante. Pragul sangvin de eliminare renală a glucozei în urină este de 180 mg/dl. În absenţa hiperglicemiei, glucozuria este prezentă în tubulopatii şi în unele afecţiuni renale cronice cu lezare tubulointerstiţială importantă.
- *Cetonuria* este prezentă în cetoacidoza diabetică şi în postul extrem. *Rezultate fals-pozitive* se înregistrează la pacienţii în tratament cu medicaţie conţinând gruparea sulfhidril (captopril, mesna), precum şi la subiecţii în tratament cu levodopa.
- *Urobilinogenul* (*UBG*) reprezintă un pigment produs în intestin prin metabolizarea bilirubinei. O parte este excretat prin fecale, majoritatea UBG fiind însă absorbit şi eliminat prin urină. În icterul obstructiv, bilirubina nu ajunge în intestin şi cantitatea de UBG urinar este redusă; în celelalte forme de icter, dimpotrivă, UBG este prezent în cantitate mare în urină. Sulfonamidele pot determina reacţii *fals-pozitive*, în timp ce degradarea UBG până la urobilină determină reacţii *fals-negative*.
- Determinarea *bilirubinei* în urină se bazează pe reacţia cromogenică a acesteia cu sărurile de diazoniu. În mod normal, bilirubina conjugată nu este prezentă în urină. *Reacţii fals-pozitive* se observă la pacienţii în tratament cu clorpromazină, în timp ce în prezenţa acidului ascorbic se constată reacţii *fals-negative*.

3.2.2. *Examenul microscopic al sedimentului urinar (EMSU)*

Examenul microscopic al urinii este considerat o veritabilă „biopsie renală *in vitro*", oferind informaţii importante asupra eventualelor procese patologice desfăşurate la nivel renal. EMSU urmăreşte prezenţa celulelor şi cilindrilor în câmpul microscopic realizat cu un obiectiv cu magnificare înaltă (× 400). Se foloseşte sedimentul obţinut din urina centrifugată timp de 5 minute la 1.500-2.000 rotaţii/minut şi resuspendată în câteva picături de urină. Se pot utiliza diverse coloraţii care accentuează detaliile microscopice. Pentru cuantificarea prezenţei elementelor patologice este necesară examinarea a cel puţin 10 câmpuri de rezoluţie înaltă (*high-power field* - HPF). Rezultatele se exprimă preferabil/HPF ; frecvent, se utilizează însă termeni mai puţin specifici de tip „rare", „ocazionale", „puţine", „frecvente" şi „numeroase".

Care sunt principalele elemente descrise la examenul microscopic al sedimentului urinar?

- *Hematiile*. Sursa prezenţei eritrocitelor în urină poate fi de la orice nivel al tractului urinar, începând de la nivelul glomerulului şi terminând cu meatul urinar. *Prezenţa a >3 hematii/HPF este, de regulă, patologică*. Eritrocitele cu origine *non-glomerulară* îşi păstrează de regulă forma biconcavă, în timp ce hematiile de origine *glomerulară* (care au trecut prin filtrul glomerular) sunt dismorfe, prezentând spiculi, precipitate citoplasmatice submembranare, vezicule, membrana celulară îndoită etc. (vezi figura 3). Examinarea formei hematiilor se realizează cu ajutorul *microscopiei în contrast de fază*.

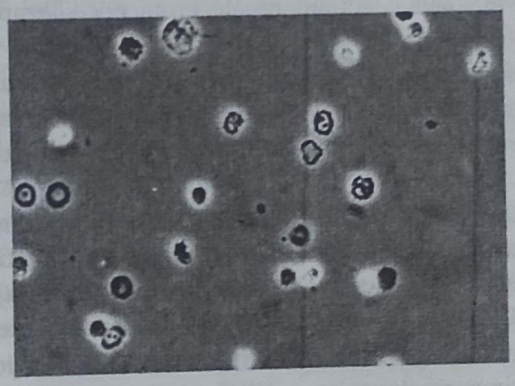


Figura 3. *Hematii dismorfice*

- *Leucocitele*. Poliomorfonuclearele (PMN) se examinează cel mai bine în urina proaspătă, înainte ca nucleii şi granulele intracitoplasmatice să degenereze. Prezenţa PMN indică *inflamaţia* tractului urinar (vezi figura 4). Leucocitele (normal < 5/HPF) se întâlnesc în infecţiile tractului urinar, dar şi în alte nefropatii tubulointerstiţiale şi chiar, rareori, în glomerulopatii (în aceste din urmă situaţii, urina este sterilă). De asemenea, leucocituria este prezentă în inflamaţiile periureterale

(de exemplu, în apendicita acută şi în boli inflamatorii ale intestinului). Eozinofiluria se constată în nefritele acute interstiţiale imunoalergice.

Figura 4. *Leucociturie*

- *Celulele epiteliale tubulare renale* sunt mai mari decât leucocitele, atingând până la 20 μm în diametru. Celulele epiteliului tubular proximal au formă ovală şi sunt mai mari decât celulele tubulare epiteliale distale, de formă cubică. Prezenţa a rare celule epiteliale în urină este fiziologică. Când sunt frecvente, celulele epiteliale sugerează lezarea epiteliului tubular (necroza tubulară acută sau nefrita tubulointerstiţială).
- *Celulele grăsoase*, întâlnite în sindromul nefrotic, sunt celule epiteliale care au reabsorbit lipide. Aceste celule pot aglutina, formând *corpi grăsoşi ovali* sau se pot fixa pe cilindrii hialini, rezultând *cilindrii grăsoşi*.
- *Alte celule* prezente în urină sunt *celulele scuamoase* (de origine cutanată, uretrală sau vaginală), de dimensiuni mari, plate, cu nucleu mic. *Celulele epiteliale tranziţionale* îşi au originea în uroepiteliu, începând de la nivelul pelvisului şi terminând cu uretra proximală.
- *Cilindrii hematici* sunt specifici glomerulopatiilor, indicând o hematurie de origine glomerulară ; sunt constituiţi din numeroase eritrocite fixate pe o matrice proteică. Împreună cu hematiile dismorfe şi în prezenţa proteinuriei semnificative sunt întâlniţi în sindromul nefritic (vezi figura 5).

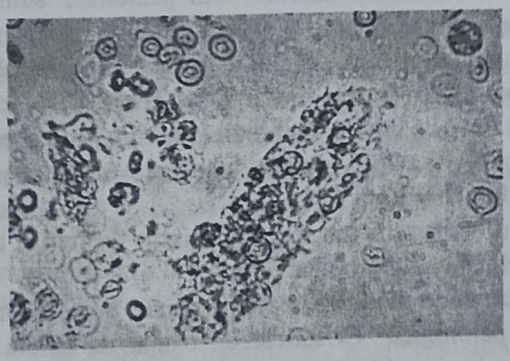


Figura 5. *Cilindri hematici*

- *Cilindrii leucocitari* constau în leucocite fixate pe o matrice proteică. Sunt frecvent prezenţi în nefropatiile tubulointerstiţiale (inclusiv în pielonefrita acută) (figura 6).

Figura 6. *Cilindri leucocitari*

- *Cilindrii epiteliali* constau într-un număr variabil de celule epiteliale aglutinate şi fixate pe o matrice hialină ; sunt frecvent întâlniţi în necroza tubulară acută (figura 7).

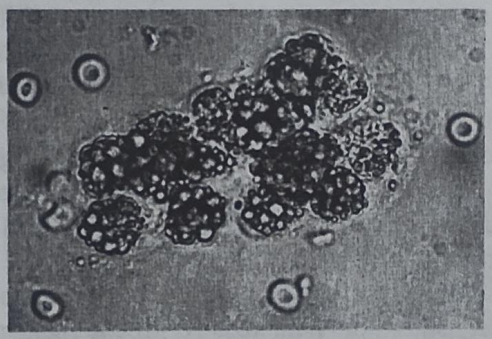


Figura 7. *Cilindri epiteliali*

- *Cilindrii hialini* sunt constituiţi exclusiv din proteine ; sunt nespecifici, fiind prezenţi atât în urina normală, cât şi în numeroase afecţiuni renale.
- *Cilindrii granulari* sunt constituiţi din material proteic granular, rezultat fie din alterarea proteinelor serice, fie din alterarea celulelor prezente în urină. Prezenţa cilindrilor granulari este, de regulă, patologică, nefiind însă specifică unei anumite boli renale. Pot fi întâlniţi atât în necroza tubulară acută, cât şi în glomerulopatii sau nefropatii tubulointerstiţiale.
- *Cilindrii ceroşi* sunt constituiţi din material hialin format în tubii renali dilataţi sau atrofiaţi din bolile renale cronice.
- *Cristaluria* este prezentă în mod fiziologic în urină ; prezenţa masivă a cristalelor în urină este însă patologică. Cristalele de oxalat de calciu prezintă o formă specifică, de plic sau bipiramidală. Sunt întâlniţi în cantităţi mari în oxalurie şi în

intoxicaţia cu etilenglicol. Cristalele de cistină au formă hexagonală, iar cele de acid uric apar romboidale sau aciculare. În fine, cristalele de fosfaţi amonio-magneziani prezintă o formă rectangulară.

3.3. Determinarea şi evaluarea proteinuriei

În mod normal, în urină se excretează o cantitate minimă de proteine (în medie 80 mg/zi, 15% fiind reprezentate de albumină), sub posibilităţile de detectare cu mijloacele uzuale (< 0,15-0,3 g/24 h). Ca urmare, proteinuria se *defineşte ca o excreţie urinară de proteine de peste 0,3 g în urina din 24 de ore*. În caz de boală febrilă, infecţie urinară sau de efort excesiv, proteinuria poate să devină, tranzitoriu, semnificativă (dar, în general, sub 1 g/24 h), fără o semnificaţie deosebită pe termen lung.

A. *Proteinuria (PU) persistentă are o* semnificaţie patologică *deosebită :*

1. *semnalizează, de regulă, o boală renală cronică* ; în nefropatiile tubulointerstiţiale cronice şi nefropatiile vasculare, proteinuria este, de obicei, modestă (< 1 g/24 h). În bolile glomerulare, proteinuria este moderată (1-3 g/24 h) sau, frecvent, severă (> 3 g/24 h – de rang nefrotic) ;
2. proteinuria este un factor *de prognostic major al evoluţiei afecţiunii renale* ; cu cât proteinuria este mai mare la debut (şi rămâne considerabilă în ciuda tratamentului antiproteinuric), cu atât riscul de progresie al bolii renale către insuficienţă renală cronică (IRC) şi a IRC către stadiul terminal este mai mare ;
3. pacienţii cu proteinurie persistentă, indiferent de cauza acesteia, prezintă un *risc cardiovascular crescut* (risc mai mare de morbiditate cardiovasculară sau deces prin boli cardiovasculare) ;
4. proteinuria moderată poate fi singurul semn, subclinic, al unei nefropatii cu evoluţie torpidă, dar cu potenţial de evoluţie spre insuficienţă renală cronică.

B. *Proteinele prezente în urina normală şi în cea patologică provin din* trei surse majore *:*

- proteine plasmatice filtrate în mod fiziologic sau patologic de către capilarele glomerulare şi care scapă reabsorbţiei sau degradării la nivelul tubilor renali proximali ;
- proteine secretate în mod fiziologic de către celulele tubulare (de exemplu, proteina Tamm-Horsfall) sau pierdute în lumenul tubular din cauza lezării tubulare ;
- proteine secretate de către celule sau glande de la nivelul tractului urinar inferior sau proteine rezultate din inflamaţia tractului urinar.

C. *În funcţie de* mecanismul *care a determinat pierderile urinare de proteine, se disting* cinci tipuri de PU *:*

- *PU „fiziologică" : – de efort* sau *ortostatică* ; apare tranzitoriu la anumiţi indivizi predispuşi ; este, de regulă, uşoară şi nu are semnificaţie patologică deosebită. De

asemenea, o proteinurie uşoară poate să apară în *stările febrile*, în insuficienţa cardiacă decompensată, precum şi la pacienţii cărora li s-au administrat agenţi presori de tipul noradrenalinei;

- *PU glomerulară* este rezultatul afectării permeabilităţii selective la nivelul peretelui capilarelor glomerulare, rezultând filtrarea proteinelor în urina primară în cantităţi anormale. Aceste cantităţi depăşesc capacitatea de reabsorbţie tubulară, astfel că se va constata excreţia urinară crescută de proteine în urină. *Permeabilitatea selectivă* a barierei glomerulare poate fi afectată, în special, în *componenta sa electrică* (pierderea sarcinilor electrice negative, care resping moleculele de albumină din sânge, de asemenea, încărcate negativ), cum se constată în nefropatia cu leziuni minime. Dacă există o afectare *structurală* importantă a barierei glomerulare, atunci aceasta îşi pierde *selectivitatea de mărime*, explicând astfel prezenţa în urină a proteinelor cu greutate moleculară mare, rezultând o PU neselectivă, întâlnită în majoritatea glomerulopatiilor cronice;
- *PU tubulară* rezultă din resorbţia inadecvată la nivel tubular a proteinelor excretate în mod fiziologic în urina primară (α- şi β–globuline, cantităţi mici de albumină). PU tubulară izolată este consecinţa unor defecte tubulare proximale ereditare (de exemplu, în sindromul Fanconi) sau câştigate. Detectarea proteinelor tubulare necesită, pe lângă electroforeza urinară, şi alte tehnici – imunofixarea, imunelectroforeza;
- *PU de supraîncărcare* („prin prea-plin", *overflow*) este cauzată de filtrarea unor proteine cu GM mică într-un pat glomerular iniţial normal, asociat cu o reabsorbţie şi degradare tubulară incomplete. Această filtrare anormală se constată din cauza prezenţei în sânge a unor cantităţi mari de proteine anormale, ale căror dimensiuni, formă şi sarcină electrică permit trecerea barierei glomerulare. Din această categorie fac parte imunoglobulinele monoclonale (lanţurile uşoare), mioglobina şi hemoglobina liberă. Cantitatea de proteine de supraîncărcare variază de la urme până la proteinurie de rang nefrotic;
- *PU tisulară* rezultă din procese inflamatorii sau neoplazice la nivelul tractului urinar. Acest tip de proteinurie rareori determină excreţii urinare de peste 0,5 g/24 h.

D. Proteinuria *se determină* semicantitativ *cu mare uşurinţă, ieftin şi rapid,* în cadrul examenului sumar de urină (prin metoda bandeletei reactive – *dipstick*). *Pot fi decelate astfel „urme", +, ++, +++, ++++* (vezi şi subcapitolul „Examenul de urină"). Estimarea prin metoda bandeletei reactive este grosieră, necesitând confirmarea prin determinarea proteinuriei cantitative (vezi mai jos).

Examenul sumar de urină, având în vedere importanţa diagnostică şi prognostică a proteinuriei şi a hematuriei (vezi capitolul respectiv) reprezintă o *investigaţie obligatorie* la toţi pacienţii spitalizaţi, indiferent de diagnostic şi de secţia în care au fost internaţi. Mai mult, examenul sumar de urină ar trebui să reprezinte o investigaţie obligatorie în cadrul bilanţului anual al stării de sănătate la toţi indivizii, chiar în plină sănătate aparentă. Aproape jumătate dintre pacienţii nou incluşi în program de

dializă, având insuficienţă renală cronică *terminală*, sunt pacienţi care s-au prezentat direct cu sindrom uremic, evoluţia bolii renale care a determinat IRC fiind subclinică sau cu elemente clinice discrete! Depistarea precoce a bolii renale, prin simpla determinare a sumarului de urină la aceşti pacienţi ar fi dus la diagnosticarea lor din timp, cu vindecarea printr-un tratament specific sau cel puţin cu întârzierea evoluţiei bolii renale cronice!

Determinarea *cantitativă* a proteinuriei (PU) prin metode chimice sau imunochimice necesită, de regulă, colectarea urinii/24 de ore. Aceasta se poate realiza în spital, însă cu verificarea strictă a surselor de eroare (colectarea incompletă, colectarea pe un timp mai scurt decât 24 de ore etc.), iar la pacienţii cu complianţă bună, în condiţii de ambulator. Excreţia urinară de proteine < 0,15-0,30 g/24 h nu este detectabilă cu mijloace uzuale şi nu are semnificaţie patologică (cu excepţia microalbuminuriei, care necesită însă o metodologie specială de determinare). Funcţie de cantitatea de proteine prezentă în urina/24 de ore, PU se clasifică în:

1. *proteinurie uşoară* (0,3-1 g/24 h), întâlnită, de regulă, în nefropatiile tubulointerstiţiale (inclusiv pielonefrita acută), dar şi în IRA intrinsecă sau în faza de remisiune a glomerulopatiilor;
2. *proteinurie moderată*, de rang subnefrotic (1-3 g/24 h), se întâlneşte în nefropatii tubulointerstiţiale (depăşind însă rareori 2 g/24 h), dar, mai ales, în glomerulopatii neînsoţite de sindrom nefrotic; proteinuria moderată defineşte, de asemenea, remisiunea parţială a sindromului nefrotic
3. *proteinuria severă* (>3 g/24 h) este însoţită, de regulă, de celelalte elemente ale sindromului nefrotic, fiind cel mai des întâlnită în glomerulopatii, dar şi în afecţiuni sistemice de tipul amilodozei sau diabetului zaharat cu nefropatie diabetică.

Proteinuria cantitativă se poate exprima şi ca *raport proteinurie/creatininurie* (fără unitate de măsură), caz în care nu este necesară colectarea urinii/24 de ore, această determinare realizându-se din urina emisă spontan. Determinarea acestui raport are multiple avantaje: elimină eroarea determinată de colectarea inadecvată a urinii şi poate fi aplicată la pacienţii incomplianţi sau cu dizabilităţi. Mai mult, la pacienţii cu insuficienţă renală, exprimă mai adecvat excreţia urinară de proteine decât proteinuria de 24 de ore. Raportul proteinurie/creatininurie se corelează bine cu excreţia urinară de proteine/24 de ore. Ca urmare, acest raport are, în termeni cantitativi, aceeaşi semnificaţie ca proteinuria/24 de ore (raport < 1 – PU uşoară, raport = 1 – 3 – PU moderată, raport > 3 – PU severă). Determinarea cantitativă a proteinuriei este esenţială pentru diagnosticul adecvat al bolilor renale, dar şi pentru urmărirea eficienţei diverselor terapii în glomerulopatiile cronice, respectiv formularea unui prognostic renal (vezi capitolul „Glomerulopatiile").

Determinarea calitativă a PU se realizează cu ajutorul *electroforezei proteinelor urinare*. Această investigaţie permite decelarea tipului de proteinurie: *glomerulară* (conţinând predominant albumină), *tubulară*, *mixtă* (glomerulară şi tubulară) şi

monoclonală (prezenţa unor proteine anormale structural). PU „pur" glomerulară este prezentă în glomerulonefrite (mai ales în stadiile incipiente), cea mixtă în glomerulopatiile avansate (când există o importantă afectare tubulointerstiţială avansată), în timp ce PU tubulară se constată în afecţiunile tubulointerstiţiale acute şi cronice. Prezenţa unui *peak* monoclonal la electroforeza proteinelor urinare semnifică excreţia unor proteine anormale, sugerând diagnosticul de gamapatie monoclonală (mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström, boala lanţurilor uşoare).

Electroforeza proteinelor urinare distinge şi între PU glomerulară *selectivă* (conţinând aproape în exclusivitate albumină, pe lângă alte câteva proteine cu greutate moleculară mică în cantităţi reduse, ca în cazul nefropatiei cu leziuni minime) şi PU glomerulară *neselectivă* (în care, pe lângă albumină, se găsesc cantităţi importante de globuline şi alte proteine cu greutate moleculară mare (majoritatea glomerulopatiilor cronice).

Microalbuminuria (MA) reprezintă un caz special de excreţie anormală de proteine în urină. MA semnalizează prezenţa unei disfuncţii endoteliale semnificative la indivizi de mare risc cardiovascular (diabetici, hipertensivi), ca urmare indicând lezarea relativ incipientă a organului-ţintă, rinichiul. În mod normal, *cantităţile de albumină definitorii pentru microalbuminurie (30-300 mg/24 h)* nu pot fi constatate cu tehnicile semicantitative de determinare uzuale ale proteinuriei (în speţă, metoda bandeletei reactive). MA se determină cel mai fidel cu metode imunochimice foarte sensibile.

Indivizii cu microalbuminurie prezintă un risc cardiovascular şi renal crescut în comparaţie cu subiecţii cu excreţie urinară de albumină (EUA) „normală" (< 30 mg/24 h). Date rezultate din studii recente sugerează că definiţia actuală a microalbuminuriei ar trebui revizuită ; aceasta datorită faptului că s-a constatat că subiecţii cu EUA spre limita superioară a „normalului" (de exemplu, 20-30 mg/24 h) prezintă un risc cardiovascular crescut în comparaţie cu subiecţii cu EUA mai redusă (de exemplu, <20 mg/24 h).

Detectarea proteinuriei în sedimentul urinar necesită aplicarea unui *algoritm de diagnostic* (vezi figura 8). La elucidarea adecvată a semnificaţiei proteinuriei trebuie să conlucreze medicul de familie, medicul internist şi nefrologul, acesta din urmă având rol de integrare a datelor clinice şi paraclinice. Diagnosticarea adecvată şi precoce a proteinuriei poate schimba radical prognosticul pe termen lung, atât renal, cât şi vital.

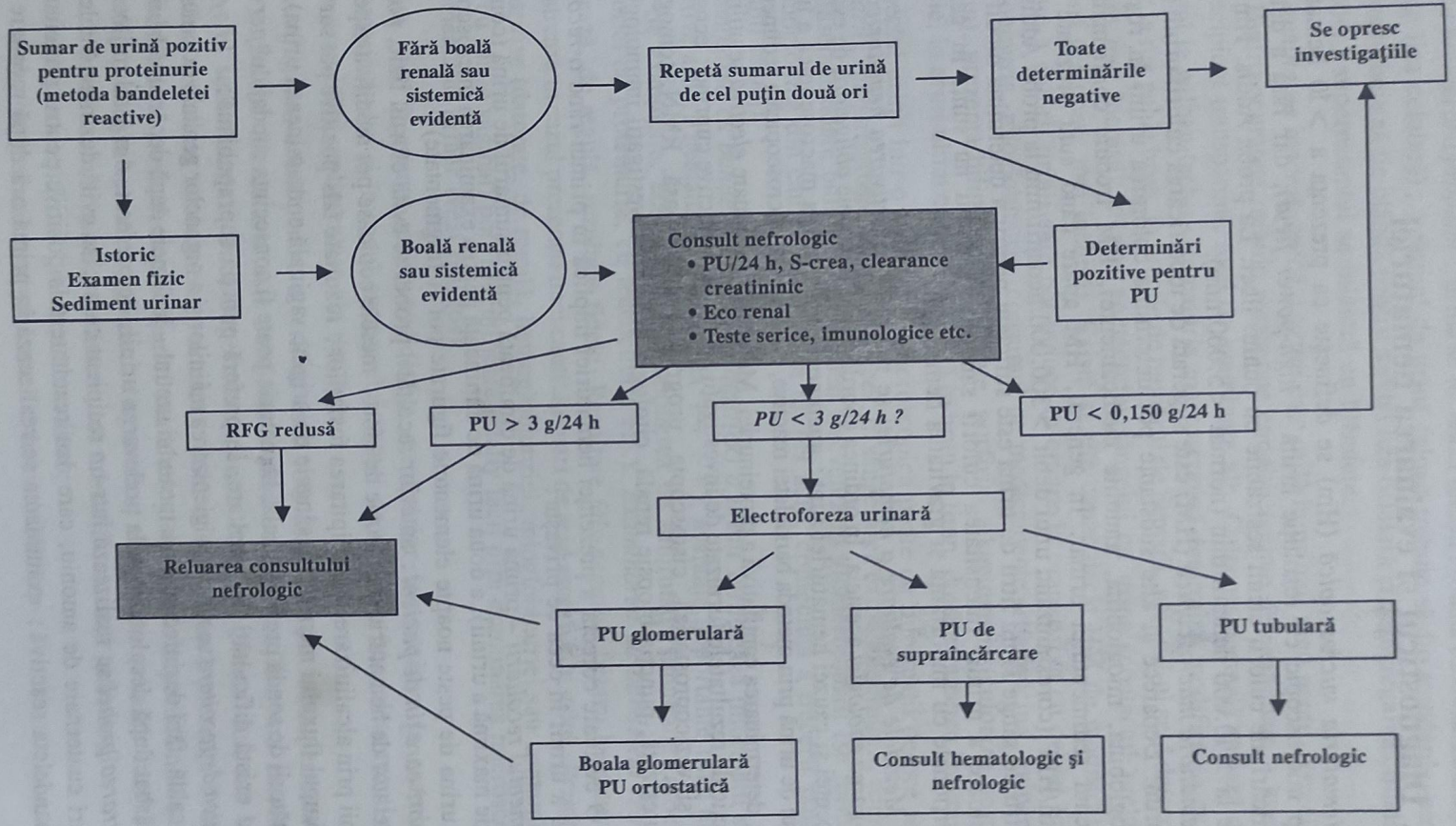


Figura 8. *Algoritm de diagnostic al pacientului cu proteinurie*

3.4. Diagnosticul şi evaluarea hematuriei

A. *Hematuria microscopică* (Hm) se defineşte ca prezenţa a > 10 hematii/HPF (câmp microscopic cu rezoluţie înaltă – *high-power field*), dar fără a determina modificări ale culorii urinii sesizabile cu ochiul liber. La proba Addis, Hm corespunde la > 10.000 hematii/min (normal < 5.000/min).

Hematuria macroscopică (HM) este sugerată de modificarea culorii urinii în roşu sau brun. Deoarece şi alte substanţe pot determina colorarea urinii în roşu-brun (hemoglobina, mioglobina, anumite medicamente), HM trebuie confirmată prin examenul sedimentului urinar. În general, HM apare când sunt prezente > 100 hematii/HPF (corespunzând unui debit > 300.000 hematii/min la proba Addis). Un mililitru de sânge la un litru de urină este suficient pentru a determina modificarea de culoare a urinii. Intensitatea culorii sau nuanţa urinii nu sunt, în general, proporţionale cu importanţa şi gravitatea hematuriei.

B. *Metodele de evaluare a hematuriei* se referă la *obiectivarea hematuriei* şi la *investigarea etiologiei* acesteia. În ordinea abordării lor, metodele *obligatorii* de evaluare a prezenţei şi cauzei hematuriei sunt: anamneza, examinarea macroscopică a urinii, sumarul de urină prin metoda bandeletei reactive, examinarea microscopică a sedimentului urinar, determinarea cantitativă a proteinuriei. Metodele de evaluare *electivă* se utilizează în funcţie de rezultatele furnizate de investigaţii; metodele elective cuprind: ecografia renală şi vezicoprostatică, cistoscopia, urografia intravenoasă, RMN, tomografia computerizată, puncţia-biopsie renală, citologia urinară, investigaţii imunologice.

C. O evaluare corectă a prezenţei hematuriei implică în primul rând o *recoltare corectă* a urinii în ceea ce priveşte:

- *momentul recoltării* – prima urină de dimineaţă pentru sumarul de urină (concentraţie maximă a urinii), a doua urină de dimineaţă pentru examinarea microscopică (în urina de peste noapte elementele figurate pot fi fragmentate);
- *factori care ţin de pacient*: anterior recoltării probei se evită efortul fizic, posibil generator de hematurie tranzitorie de efort; mesele copioase pot modifica aspectul urinii prin alcalinizare şi precipitarea fosfaţilor; rezultate fals-pozitive pot surveni în timpul fluxului menstrual (sângele de origine vaginală contaminează urina). La purtătorii de sondă uretrovezicală, hematuria poate fi consecinţa sondajului *per se*; când există dificultăţi de recoltare, se preferă puncţia suprapubiană;
- *tehnica de recoltare* se referă la igienizarea mâinilor şi a organelor genitale externe (cu apă caldă, fără dezinfectante ale meatului uretral – la femeie după depărtarea labiilor, la bărbat după decalotare) şi la prelevarea urinii, de preferat, din jetul mijlociu;
- *păstrarea probei* se realizează într-un recipient curat; se evită dezinfectantele cu săruri cuaternare de amoniu, care dau rezultate fals-pozitive pentru proteinurie pe bandeleta reactivă; examinarea se realizează în prima oră după recoltare;

- *tehnica prelucrării probelor*: urina se lucrează imediat (odată cu trecerea timpului survine liza celulară); volumul de urină folosit trebuie să fie standard; centrifugarea trebuie să fie blândă pentru a evita liza celulară şi dezagregarea cilindrilor hematici; supernatantul se înlătură cu blândeţe.

D. *Examinarea macroscopică a urinii* este utilă în primul rând pentru aprecierea culorii. Pentru acurateţe trebuie respectate condiţii optime de examinare – luminozitate, recipient transparent, fond de examinare alb. Culoarea normală variază de la galben-pal la galben-închis. Hematuria macroscopică determină modificarea culorii urinii de la roz pal la brun, în funcţie de numărul de hematii, pH (pH-ul acid determină o culoare mai închisă), durata contactului sângelui cu urina (contactul prelungit determină o culoare mai închisă). Există şi alte cauze decât HM de modificare în roşu/brun a culorii urinii care pot induce în eroare la examinarea cu ochiul liber: hemoglobinuria, mioglobinuria, consumul de medicamente (rifampicina, imipenem-cilastatin), prezenţa bilirubinei conjugate, porfiria, alkaptonuria (culoarea normală la emisie, în acest ultim caz, se modifică în brun în timp, după expunerea la lumină).

Aspectul urinii într-o hematurie macroscopică poate da informaţii despre *sediul sângerării*: culoarea roşie apare, de obicei, în sângerarea extraglomerulară, coloraţia brună (asemănătoare bulionului) este mai frecventă în glomerulopatii (se formează methemoglobină din cauza expunerii la un pH acid, consecinţă a trecerii sângelui prin tubii renali).

Examinarea cu bandeleta reactivă (dipstick) a urinii furnizează informaţii semicantitative asupra hematuriei (+ până la ++++), avantaje importante fiind durata scurtă de examinare, costul redus şi obţinerea de informaţii simultane (asocierea hematuriei cu proteinuria, cu leucocituria etc.). *Examinarea cu bandeleta reactivă* furnizează, de regulă, rezultate fidele. Rezultate *fals-negative* pentru hematurie se înregistrează în cazul prezenţei unei cantităţi mari de acid ascorbic în urină. *Rezultatele fals-pozitive* (datorate, de regulă, hemoglobinuriei, mioglobinuriei sau contaminării urinii cu sânge vaginal) pot fi identificate relativ facil prin examinarea microscopică a sedimentului urinar (vezi mai jos).

Dată fiind frecvenţa relativ ridicată a rezultatelor fals-pozitive la examinarea macroscopică, dar şi în cazul examenului sumar de urină cu bandeleta reactivă, se impun examinări suplimentare ale urinii:

1. *centrifugarea urinii* pentru a verifica dacă coloraţia roşie ţine de supernatant sau de sediment. Hematuria este confirmată când culoarea roşie apare exclusiv la nivelul sedimentului. Dacă supernatantul este colorat în roşu-brun sau oranj, trebuie examinat cu bandeleta urinară; dacă aceasta relevă prezenţa hemului, semnifică prezenţa hemoglobinuriei sau a mioglobinuriei. Supernatantul negativ pentru prezenţa hemului sugerează diagnosticul de porfirie (situaţie rară);
2. *examinarea microscopică* a sedimentului urinar furnizează informaţii:
   - *calitative* – confirmă prezenţa hematiilor;
   - *cantitative* (normal sunt prezente 1-2 hematii/HPF);

- *de detaliu* – dismorfismul hematiilor, prezenţa cilindrilor hematici; evaluarea corectă a morfologiei hematiilor se realizează folosind *microscopia cu contrast de fază*. Dismorfismul hematiilor din hematuriile glomerulare este cauzat de expunerea eritrocitelor la modificări de osmolalitate şi pH la trecerea prin segmentele tubului nefronului.

Determinarea cantitativă a proteinuriei în urina hematurică este foarte utilă, magnitudinea proteinuriei sugerând sediul hematuriei (o proteinurie > 2 g/24 h este, foarte probabil, de origine glomerulară).

E. *Clasificarea hematuriilor.* O clasificare simplă distinge între hematuriile de origine glomerulară, de origine extraglomerulară (de cauză nefrologică sau urologică) şi hematuriile determinate de tulburări de hemostază.

1. Hematuriile *glomerulare* sunt prezente în cvasitotalitatea glomerulopatiilor (cu excepţia nefropatiei cu leziuni minime), precum şi în sindromul Alport.
2. Hematuria *extraglomerulară de cauză nefrologică* poate fi cauzată de cistita infecţioasă, boala polichistică renală, nefritele interstiţiale acute, necroza papilară, bolile vasculare (tromboembolismul arterei renale, tromboza venei renale, infarctul renal).
3. Hematuria *extraglomerulară de cauză urologică* poate fi determinată de tumori uroteliale, litiaza urinară, cancerul renal, angiomiolipomul renal, afecţiunile prostatei, tuberculoza urinară, traumatisme renale, malformaţii vasculare renale etc.
4. Hematuria *din cadrul tulburărilor de hemostază* poate fi cauzată de diatezele hemoragice (trombocitopenii, hemofilie etc.), tulburările de hemostază din coagularea intravasculară diseminată, consumul de medicamente (AINS, anticoagulante). Terapia anticoagulantă nu trebuie considerată cauză, ci doar factor favorizant pentru o sângerare la un nivel la care se află o leziune preexistentă.

Cele mai frecvente cauze de hematurie sunt inflamaţia/infecţia vezicii urinare şi a prostatei; cauze relativ frecvente de hematurie sunt reprezentate de nefropatiile glomerulare, litiaza renală şi cancerul urotelial.

Pentru a direcţiona eficient evaluarea diagnostică a hematuriei trebuie precizate:

- *tipul hematuriei* (macro- sau microscopică); nu există însă o relaţie proporţională între gradul hemoragiei şi severitatea afecţiunii cauzale. Hematuriile de origine glomerulară sunt, de regulă, microscopice (cu excepţia nefropatiei cu IgA, în care sunt posibile episoade de HM);
- *asocierea simptomatologiei algice*; hematuria nu este, de obicei, dureroasă, cu excepţia cazurilor în care este asociată cu *inflamaţie* (infecţie urinară joasă sau înaltă) sau *obstrucţie* (cistită hemoragică, obstrucţia ureterală cu cheaguri). Un caz particular îl constituie nefropatia cu IgA, în care episoadele de hematurie macroscopică sunt însoţite de dureri lombare necolicative;
- *momentul micţional* în care apare hematuria; hematuria *iniţială* (rară) are originea la nivelul uretrei sau prostatei, de obicei, secundară leziunilor inflamatorii. Hematuria *totală* este cea mai frecventă, sângerarea având originea în parenchimul

renal sau la nivelul tractului urinar superior. Hematuria *terminală* are, de obicei, sursa la nivelul vezicii urinare;

- prezenţa sau absenţa *cheagurilor*; prezenţa cheagurilor semnifică o amploare mai mare a sângerării, sugerând o afecţiune urologică majoră (frecvent tumorală);
- *contextul* anamnestic şi clinic (vezi şi capitolul „Abordarea clinică a pacientului ci boslă renală"). Asocierea hematuriei cu piurie şi/sau disurie este sugestivă pentru infecţia de căi urinare; infecţia recentă a tractului respirator sugerează glomerulonefrita postinfecţioasă sau nefropatia cu IgA; antecedentele familiale de afectare renală pot fi întâlnite în sindromul Alport, boala polichistică renală; durerea lombară unilaterală orientează către obstrucţie ureterală prin calcul sau cheag; disuria sau alte anomalii ale micţiunii la un bărbat vârstnic sugerează suferinţă prostatică; relatarea unui exerciţiu fizic intens sau a unui traumatism pot fi, de asemenea, în relaţie de cauzalitate cu hematuria. Anamneza oferă informaţii privind consumul de medicamente, potenţial cauzatoare de nefrită interstiţială acută sau cronică. Sunt utile, de asemenea, informaţii anamnestice privind factorii de risc pentru cancerul de uroteliu (coloranţi, cauciuc, fumatul, fenacetina, ierburile chinezeşti, ciclofosfamida);
- *caracterul persistent* sau *tranzitoriu* al hematuriei macroscopice; sângerarea recurentă ciclică în relaţie cu sângerarea menstruală la femeie sugerează endometrioza de căi urinare; hematuria tranzitorie după solicitarea fizică excesivă indică hematuria de efort. HM recurentă se întâlneşte în nefropatia cu IgA (hematurie recurentă, dar fără istoric familial), sindromul Alport (hematurie recurentă, dar cu istoric familial de insuficienţă renală cronică), hematuria familială benignă (hematurie macroscopică cu caracter familial, dar fără antecedente familiale de insuficienţă renală). Hematuria microscopică tranzitorie este frecvent întâlnită la adult (40% dintre bărbaţii tineri prezintă cel puţin un episod, iar 13% dintre femeile la menopauză prezintă Hm tranzitorie în absenţa unei cauze decelabile);
- *tipul glomerular* sau *extraglomerular* al hematuriei (vezi mai jos).

Diagnosticul diferenţial dintre hematuria *glomerulară* şi hematuria *extraglomerulară* este esenţial în cadrul algoritmului de diagnostic. Elemente *foarte sugestive* pentru hematuria glomerulară sunt:

- absenţa simptomatologiei algice;
- absenţa cheagurilor şi a hematuriei macroscopice;
- prezenţa a >30% *hematii dismorfe* (eritrocite inegale, cu contur modificat, protruzii veziculare şi pierderi segmentare de membrană) şi a *cilindrilor hematici*; modificările morfologice ale hematiei survin în urma traumatismului mecanic şi osmotic din capilarele glomerulare şi din diferitele segmente ale nefronului. Evaluarea corectă a morfologiei globulelor roşii se realizează în microscopia cu contrast de fază. Aprecierea morfologiei eritrocitelor din urină este extrem de dependentă însă de experienţa operatorului;
- *proteinurie >1 g/24 h*, dar mai ales > 2 g/24 h.

Pacientul la care există argumente pentru originea glomerulară a hematuriei trebuie îndrumat către nefrolog pentru puncţie-biopsie renală şi alte investigaţii complexe, în

special imunologice (vezi tabelul 1.). Dacă este exclusă cauza glomerulară a hematuriei şi nu sunt elemente clinice şi paraclinice pentru o cauză urologică, nefrologul investighează o cauză parenchimatoasă non-glomerulară pentru pierderile urinare de sânge.

Funcţie de datele clinice şi paraclinice existente la un moment dat, explorarea imagistică a pacientului cu hematurie se face diferenţiat (vezi şi subcapitolul „Explorări imagistice în nefrologie"). *Examenul ecografic* este util, în special, pentru diagnosticul bolii polichistice renale, litiazei renale şi vezicale, neoplasmului renal. *Urografia intravenoasă* este indicată pentru diagnosticul tumorilor de uroteliu, a anomaliilor congenitale şi dobândite ale tractului urinar. *Tomografia computerizată* este deosebit de utilă în diagnosticul extensiei tumorilor renale, dar şi a altor formaţiuni înlocuitoare de spaţiu la nivel renal. *Examenul prin RMN* este indicat în special în cazul evaluării patologiei vasculare a rinichilor. *Cistoscopia* este necesară pentru evaluarea oricărei hematurii macroscopice (dacă nu există infecţie vezicală) şi a oricărei hematurii microscopice persistente (în absenţa cauzelor evidente de hematurie cu origine glomerulară sau în tractul urinar superior). Cistoscopia poate stabili eventualul caracter unilateral al sângerării (cu origine în ureterul stâng sau drept). Sursa unilaterală a sângerării sugerează existenţa unei tumori uroteliale, a cancerului renal, a malformaţiilor arteriovenoase, a unei fistule arteriovenoase sau a varicelor venoase. *Citologia urinară* este utilă, în special, pentru urmărirea pacienţilor cu risc de tumori uroteliale.

Tabelul 1. *Investigaţii necesare la pacientul cu hematurie de origine glomerulară*

Cauza suspectată	Investigaţii utile
Vasculita sistemică	ANCA, crioglobuline, proteina C reactivă, anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG), hemoculturi
Lupusul eritematos sistemic	Anticorpi anti-ADN dublu catenar, anticorpi antinucleari totali, C3, C4
Boala Goodpasture	Anti-MBG, ANCA, crioglobuline
Glomerulonefrita rapid progresivă („crescentică")	ANCA, anti-MBG, C3, C4, crioglobuline
Glomerulonefrita acută post-streptococică	ASLO, anticorpi anti-ADN-aza B, C3, C4
Purpura Henoch-Schönlein	IgA seric, IgA-fibronectină
Endocardita infecţioasă	C3, C4, factor reumatoid, hemoculturi
Glomerulonefrita membranoproliferativă	C3, C4, crioglobuline, anticorpi anti-HCV, AgHBs, factorul C3 nefritigen
Sindromul Alport	Audiogramă, examen oftalmologic
Glomerulopatia fibrilară	Electroforeza serică şi urinară, C3, C4
Nefrita interstiţială acută	Coloraţie Hansel pentru evidenţierea eosinofilelor, proteina C reactivă

ANCA - anticorpi anticitoplasma netrofilelor; MBG - membrana bazală glomerulară

3.5. Investigaţii biochimice la pacientul renal

Ionograma serică este esenţială în cadrul evaluării majorităţii pacienţilor cu boli renale, în special la subiecţii cu disfuncţie renală (acută sau cronică), dar şi la cei la care se suspectează HTA secundară. Mai mult, sunt frecvente cazurile când ionograma serică reprezintă o investigaţie *de urgenţă*, tulburările ionice având implicaţii vitale. Valorile normale pentru principalii ioni serici cu semnificaţie pentru cazurile nefrologice sunt redate în tabelul 2.

Tabelul 2. *Valorile normale pentru principalii ioni serici cu semnificaţie în nefrologie*

Na	**135-145 μmol/l (= mEq/l)**
K	**3,5-5 μmol/l (= mEq/l)**
Ca	**9-10 mg/dl (= 4,5-5 mEq/l, = 2,25-2,5 μmol/l** pentru **calciul total**; pentru a obţine valorile normale pentru **calciul ionic**, fiecare dintre aceste valori trebuie divizată prin 2)
P	**0,84-1,45 μmol/l (2,6-4,5 mg/dl)**
Cl	**97-103 μmol/l (= mEq/l)**
RA	**24-27 μmol/l (= mEq/l)**

3.5.1. *Modificările potasiului seric (vezi şi capitolul „Hipo- şi hiperkaliemiile")*

1. *Hiperkalemia* prezintă un important risc aritmogen la pacienţii cu afecţiune cardiovasculară preexistentă. Valori *fals-ridicate* ale potasiului seric se înregistrează în cazul stazei prelungite (utilizarea unui garou la recoltarea sângelui, scuturarea recipientului, stocarea prelungită a sângelui recoltat – ca urmare a hemolizei).

Hiperkalemia (K >5 μmol/l) se întâlneşte în:

- insuficienţa renală acută şi cronică;
- tratament cu IECA, sartani, spironolactonă, AINS etc.;
- hipoaldosteronism;
- insuficienţa corticosuprarenaliană;
- acidoza metabolică severă (acidoza „extrage" potasiul din celule);
- sindromul de liză tumorală (potasiul este un ion predominant intracelular).

2. *Hipokalemia* (K <3,5 μmol/l) se poate constata în următoarele situaţii:

- pierderi renale (diuretice thiazidice şi furosemid, corticosteroizi, hiperaldosteronism şi boala Cushing);
- pierderi intestinale (diaree, vărsături, fistule digestive, laxative etc.);

- tulburări de distribuţie (alcaloză metabolică, anemie pernicioasă, tratamentul cetoacidozei diabetice).

3.5.2. *Modificările sodiului seric*
(vezi capitolul „Hiponatremia")

Atât reducerea, cât şi creşterea severă a sodiului seric pot determina manifestări clinice importante, în special în sfera neurologică.

1. *Hipernatremia* (Na > 145 µmol/l) se întâlneşte în caz de:

- diaree, febră, transpiraţii importante, poliurie (prin pierderi de apă relativ mai mari decât cele de sodiu);
- aport hidric insuficient;
- tratament cu diuretice (în special furosemid, în anumite cazuri);
- tulburări hormonale (diabet insipid, hiperaldosteronism, tratament cu corticosteroizi).

2. *Hiponatremia* (Na < 3,5 µmol/l) se întâlneşte în următoarele situaţii:

- vărsături, diaree, arsuri, traumatisme;
- pierderi renale (nefropatii tubulointerstiţiale, faza poliurică a IRA, tratament cu diuretice – în special, thiazidice);
- hipoaldosteronism şi sindromul secreţiei inadecvate de ADH;
- medicaţie: unele antidepresive, antidiabetice şi citostatice.

3.5.3. *Modificările calciului seric*

1. *Hipercalcemia* (valori ale calciului total > 2,65 µmol/l sau > 10,6 mg/dl) se întâlneşte în următoarele situaţii:

- sindromul paraneoplazic;
- hiperparatiroidism primar şi terţiar;
- imobilizare prelungită;
- sarcoidoză, boala Paget;
- tratament cu thiazidice, vitamina D, săruri de litiu, răşini schimbătoare de ioni (în general, doar la doze mari).

În caz de stază (utilizarea garoului) sau depozitare prelungită a probei sangvine, frecvent, se constată o *falsă creştere* a nivelurilor serice ale calciului.

2. *Hipocalcemia* (calciu total < 2,2 µmol/l sau < 8,8 mg/dl) se constată atunci când este prezentă:

- hipovitaminoza D, hipoparatiroidism, hiperfosfatemie;
- hipoproteinemie (sindromul nefrotic, ciroza hepatică);
- pancreatita acută necrotizantă.

3.5.4. *Fosfaţii*

Fosfaţii anorganici serici prezintă interes, în special, la subiecţii cu insuficienţă renală cronică, în particular la cei cu uremie cronică, în cadrul evaluării anomaliilor metabolismului fosfocalcic, responsabile de osteodistrofia renală. Retenţia fosfaţilor devine semnificativă la un clearance creatininic de <25 ml/min. Valorile normale sunt de 0,84-1,45 µmol/l (2,6-4,5 mg/dl); la pacientul uremic este acceptată o limită superioară a normalului uşor mai ridicată.

1. *Hiperfosfatemia* se întâlneşte în:

- IRC avansată;
- stările catabolice;
- tratamentul excesiv cu vitamina D;
- sindromul de liză tumorală;
- administrarea de laxative cu conţinut mare de fosfaţi.

2. *Hipofosfatemia* se constată în cazul:

- deficitului de vitamina D;
- malnutriţiei;
- vărsăturilor şi diareei;
- defectelor renale tubulare;
- administrării excesive de diuretice.

3.5.5. *Ionograma urinară*

1. Determinarea *sodiului urinar* (N = 50-220 µmol/24 h) este utilă, în special, pentru calcularea unor *indici urinari* (diagnosticul diferenţial între IRA funcţională şi cea intrinsecă), precum şi pentru *evaluarea complianţei la restricţia sodată*.

a) *Natriuria redusă* se constată în caz de:
   - restricţie alimentară severă, vărsături, diaree;
   - IRA funcţională, sindrom nefrotic, sindrom hepatorenal, insuficienţă cardiacă congestivă;
   - insuficienţă renală cronică moderată/severă (majoritatea cazurilor);
   - stres postoperator, sindrom Cushing.

b) *Natriuria crescută* se întâlneşte în următoarele situaţii:
   - aport alimentar crescut;
   - IRA (în faza poliurică);
   - nefropatii tubulointerstiţiale cu pierdere de sare;
   - sindrom Schwartz-Bartter, sindrom Fanconi;
   - hipoaldosteronism, sindromul secreţiei inadecvate de ADH (SIADH);
   - alcaloză metabolică, cetoacidoză, intoxicaţie cu apă.

2. Determinarea *potasiului urinar* (valori normale 30-100 µmol/24 h) este utilă în evaluarea pacienţilor cu anumite afecţiuni renale, precum şi la subiecţii cu tulburări serice ale potasiului.

a) *Kaliuria redusă* este un element întâlnit în caz de:
- vărsături, diaree, drenaje gastrointestinale, sondaj, fistule;
- nefropatii cu oligurie;
- boala Addison, abuz de laxative.

b) *Kaliuria crescută* se constată în:
- faza poliurică a IRA, nefropatii tubulointerstiţiale, acidoză tubulară;
- sindrom Fanconi, sindrom Bartter;
- hiperaldosteronism, sindrom Cushing, diabet zaharat, acidoză şi alcaloză metabolică;
- tratament cu diuretice, glucocorticoizi, ACTH, aminoglicozide.

3. *Ureea* şi *creatinina urinară* prezintă valoare, în special, pentru determinarea funcţiei renale (clearance-urilor ureei şi creatininei – vezi secţiunea „Evaluarea funcţiei excretorii renale").

Uricozuria (valori normale 10 mg/10 kg/24 h) şi *calciuria* prezintă interes la pacienţii litiazici, în cadrul evaluării factorilor metabolici care contribuie la riscul litogen.

3.6. Investigaţii imunologice la pacientul renal

Examenele imunologice permit depistarea unor eventuale anomalii ale imunităţii umorale prin studiul imunoglobulinelor, al complementului total şi al fracţiunilor sale şi detectarea de anticorpi anormali.

Dozarea imunoglobulinelor serice se poate realiza prin turbidimetrie pe analizor automat. Principiul metodei constă în formarea unei turbidităţi (opalescente) generată de legarea imunoglobulinei (Ig) cercetate (de tip IgG, M, A) de antiserurile specifice; această turbiditate este măsurată fotometric şi este direct proporţională cu cantitatea de Ig măsurată în ser (mg/dl). Această metodă ajută diagnosticul de nefropatie cu depozite mezangiale de IgA. Studiul imunoglobulinelor este indispensabil pentru diagnosticul disproteinemiilor şi pentru caracterizarea în sânge şi urină a proteinelor monoclonale, în particular a proteinelor Bence-Jones în urină.

Complementul: activitatea complementului total este explorată prin metoda hemolitică, care utilizează calea clasică de activare. Rezultatele se exprimă prin unităţi hemolitice (UH50). Prin metoda turbidimetrică şi ELISA se pot doza *fracţiunile* complementului: C1, C3, C4 (fracţia C3 dă informaţii privind activarea pe cale clasică, iar C4 privind activarea căii alternative a complementului). Diminuarea complementului seric (prin consum local crescut) se întâlneşte frecvent în glomerulonefritele acute, nefropatia lupică, unele glomerulonefrite membranoproliferative, nefropatia crioglobulinemică etc. (vezi subcapitolul „Nefropatii glomerulare proliferative").

Auto-anticorpii antinucleari (*AAN*) reprezintă un grup de anticorpi dirijaţi împotriva diferiţilor constituenţi ai nucleelor celulare; se cercetează prezenţa anticorpilor AAN totali, precum şi a unor anticorpi specifici: anti-ADNdc (dublu catenar), anti-RNP, anti-Sm, anti-SSa/Ro (întâlniţi în LES, sindrom Sjögren), anti-SSb/La (întâlnit în sindrom Sjögren), antihistone (LES indus de medicamente). Prezenţa anticorpilor anti-ADN dublu catenar este considerată specifică pentru lupusul eritematos sistemic.

Crioglobulinele sunt imunoglobuline prezente în ser, care posedă proprietatea de a precipita la o temperatură sub 37 °C şi de a se redizolva în cursul reîncălzirii. Sângele va fi menţinut la 37 °C de la prelevare până la retracţia cheagului. Ulterior, serul exprimat este incubat la +4 °C şi se va urmări apariţia unui crioprecipitat în următoarele zile. Există trei categorii de imunoglobuline, după natura constituenţilor:

- crioglobuline monoclonale de tip I, sunt constituite dintr-o singură imunoglobulină monoclonală;
- crioglobuline de tip II, asociază o imunoglobulină monoclonală şi una policlonală;
- criglobuline de tip III, asociază două imunoglobuline policlonale.

Anticorpii antimembrană bazală glomerulară sunt prezenţi în glomerulonefrita rapid progresivă asociată sau nu cu manifestări pulmonare din boala Goodpasture.

Anticorpii anticitoplasmatici din polinucleare neutrofile – ANCA – se dozează prin metoda ELISA, imunoenzimatică. Există două tipuri de ANCA:

- anticorpi *perinucleari* cu fluorescenţă perinucleară – *p-ANCA* cu specificitate antimieloperoxidazică (MPO) – mai frecvent în poliangeita microscopică (N = 0-15 U/ml);
- anticorpi *citoplasmatici* cu fluorescenţă citoplasmatică difuză – *c-ANCA* cu specificitate antiproteinază (PR3); sunt întâlniţi foarte frecvent în granulomatoza Wegener (N = 0-15 U/ml).

Tabelul 3. *Determinări imunologice – valori normale*

Ac anti-ADNdc	*< 40 UI/ml*	**ASLO**	*<200 UI/ml*
Ac ACL (anticardiolipinici)	*< 20 UI/ml*	**Factor reumatoid**	*<25 UI/ml*
c-ANCA	*< 15 UI/ml*	**C3**	*90-210 mg/dl*
p-ANCA	*< 15 UI/ml*	**C4**	*10-40 mg/dl*
A nti-Sm	*< 15 UI/ml*	**IgG**	*700-1.600 mg%*
Ac anti-MBG	*< 15 UI/ml*	**IgA**	*70-400 mg%*
CIC	*<16 µEq/ml*	**IgM**	*90-210 mg%*

3.7. Explorări imagistice în nefrologie

Explorarea imagistică a rinichilor este esenţială pentru diagnosticul adecvat al bolilor renale, fiind inclusă în toţi algoritmii de diagnostic utilizaţi în nefrologie. Imagistica oferă date de fineţe despre structura rinichilor şi, frecvent, despre funcţia renală.

Auto-anticorpii antinucleari (*AAN*) reprezintă un grup de anticorpi dirijaţi împotriva diferiţilor constituenţi ai nucleelor celulare ; se cercetează prezenţa anticorpilor AAN totali, precum şi a unor anticorpi specifici : anti-ADNdc (dublu catenar), anti-RNP, anti-Sm, anti-SSa/Ro (întâlniţi în LES, sindrom Sjögren), anti-SSb/La (întâlnit în sindrom Sjögren), antihistone (LES indus de medicamente). Prezenţa anticorpilor anti-ADN dublu catenar este considerată specifică pentru lupusul eritematos sistemic.

Crioglobulinele sunt imunoglobuline prezente în ser, care posedă proprietatea de a precipita la o temperatură sub 37 °C şi de a se redizolva în cursul reîncălzirii. Sângele va fi menţinut la 37 °C de la prelevare până la retracţia cheagului. Ulterior, serul exprimat este incubat la +4 °C şi se va urmări apariţia unui crioprecipitat în următoarele zile. Există trei categorii de imunoglobuline, după natura constituenţilor :

- crioglobuline monoclonale de tip I, sunt constituite dintr-o singură imunoglobulină monoclonală ;
- crioglobuline de tip II, asociază o imunoglobulină monoclonală şi una policlonală ;
- criglobuline de tip III, asociază două imunoglobuline policlonale.

Anticorpii antimembrană bazală glomerulară sunt prezenţi în glomerulonefrita rapid progresivă asociată sau nu cu manifestări pulmonare din boala Goodpasture.

Anticorpii anticitoplasmatici din polinucleare neutrofile - ANCA - se dozează prin metoda ELISA, imunoenzimatică. Există două tipuri de ANCA :

- anticorpi *perinucleari* cu fluorescenţă perinucleară - *p-ANCA* cu specificitate antimieloperoxidazică (MPO) - mai frecvent în poliangeita microscopică (N = 0-15 U/ml) ;
- anticorpi *citoplasmatici* cu fluorescenţă citoplasmatică difuză - *c-ANCA* cu specificitate antiproteinază (PR3) ; sunt întâlniţi foarte frecvent în granulomatoza Wegener (N = 0-15 U/ml).

Tabelul 3. *Determinări imunologice - valori normale*

Ac anti-ADNdc	*< 40 UI/ml*	**ASLO**	*<200 UI/ml*
Ac ACL (anticardiolipinici)	*< 20 UI/ml*	**Factor reumatoid**	*<25 UI/ml*
c-ANCA	*< 15 UI/ml*	**C3**	*90-210 mg/dl*
p-ANCA	*< 15 UI/ml*	**C4**	*10-40 mg/dl*
A nti-Sm	*< 15 UI/ml*	**IgG**	*700-1.600 mg%*
Ac anti-MBG	*< 15 UI/ml*	**IgA**	*70-400 mg%*
CIC	*<16 µEq/ml*	**IgM**	*90-210 mg%*

3.7. Explorări imagistice în nefrologie

Explorarea imagistică a rinichilor este esenţială pentru diagnosticul adecvat al bolilor renale, fiind inclusă în toţi algoritmii de diagnostic utilizaţi în nefrologie. Imagistica oferă date de fineţe despre structura rinichilor şi, frecvent, despre funcţia renală.

3.7.1. *Ecografia renală*

Ecografia renală (ER) este tehnica imagistică cel mai frecvent utilizată pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial al bolilor renale. ER reprezintă o tehnică simplă, rapidă, neinvazivă şi relativ ieftină de caracterizare a prezenţei, poziţiei, dimensiunilor, ecostructurii şi anomaliilor la nivel renal (vezi figura 9). În ciuda aparentei simplităţi, vizualizarea în grabă de către un ecografist neexperimentat poate să ducă la confuzii diagnostice sau omiterea unor aspecte patologice importante. În acest sens, exemplele clasice sunt descrierea unor dimensiuni renale mai mici decât cele reale (când ecografistul nu obţine o imagine renală în axul cel mai lung) sau confundarea bolii polichistice renale cu hidronefroza importantă. Informaţiile asupra funcţionalităţii rinichilor oferite de către ecografie sunt minime şi indirecte, fiind necesară asocierea altor investigaţii imagistice.

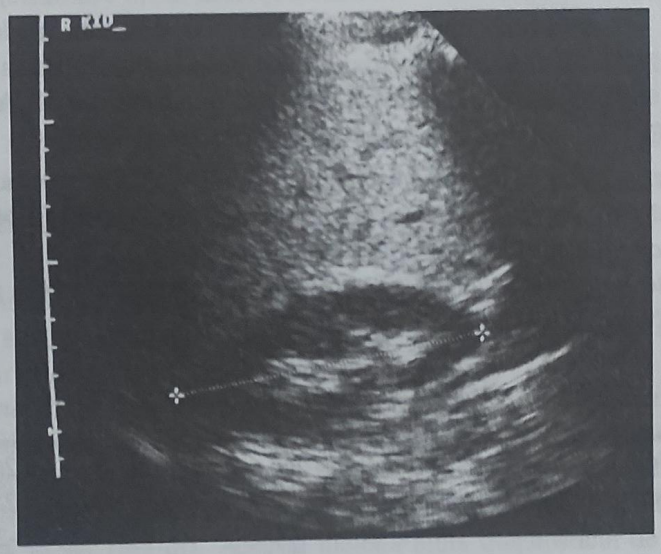


Figura 9. *Aspect ecografic renal normal*

Care sunt indicaţiile cele mai frecvente ale ecografiei renale?

- *Cuantificarea dimensiunilor renale* este obligatorie la orice pacient cu semne şi simptome de boală renală sau cu boală sistemică cu potenţial de afectare renală; în mod normal, dimensiunile renale < 10 cm în axul lung şi o diferenţă de $> 1{,}5$ cm între cei doi rinichi sunt clar patologice la adult. Descrierea dimensiunilor renale este foarte importantă în realizarea diagnosticului diferenţial între IRA şi IRC. De asemenea, descrierea *indicelui parenchimatos* (distanţa dintre sinus şi capsula renală, normal > 14 mm) oferă informaţii importante asupra viabilităţii parenchimului renal, cu implicaţii prognostice.

- *Screening*-ul pentru *hidronefroza/insuficienţa renală obstructivă*; la orice pacient cu disfuncţie renală, oligurie/anurie sau colică renală, ecografia renală trebuie efectuată *de urgenţă*, încă în ambulator/camera de urgenţă, pentru a decela acele cazuri (de obicei, de IRA obstructivă) care trebuie adresate urologului (vezi figura 10). Pe lângă informaţiile asupra consecinţelor urodinamice ale obstrucţiei, ER poate descrie prezenţa, numărul şi dimensiunile unor calculi la nivel renal.

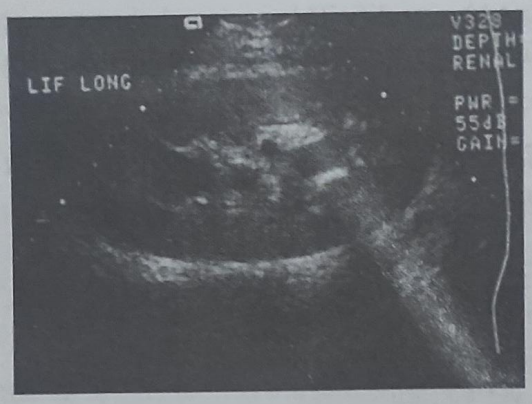


Figura 10. *Hidronefroza*

- *Caracterizarea maselor intrarenale* (de regulă, tumori, abcese, chisturi) este indicată la orice pacient cu hematurie macro- sau microscopică sau cu semne de infecţie urinară înaltă.
- *Evaluarea spaţiului perirenal* (abces, hematom, chisturi renale cu dezvoltare extrarenală) este necesară îndeosebi la pacienţi cu traumatisme, sindrom infecţios sau după puncţie-biopsie renală (PBR).
- *Screening*-ul pentru *boala polichistică* – forma autosomal-dominantă – este recomandată la toate rudele de gradul I ale unui pacient cu boală cunoscută.
- *Localizarea* rinichilor (pentru proceduri invazive, de exemplu PBR, puncţionarea unui chist renal etc.).

3.7.2. *Ecografia vasculară renală (EVR)*

EVR utilizează *procedeul Doppler* (color, pulsat şi power-Doppler) pentru caracterizarea vascularizaţiei intrarenale, dar şi a vaselor renale în traiectul extrarenal. Se pot astfel decela absenţa totală sau segmentală a vascularizaţiei (infarct renal, stenoza totală a arterei renale), trombozele venei renale, stenozele parţiale ale arterelor renale. În acest din urmă caz, pe lângă vizualizarea directă a stenozei arterei renale la emergenţa din aortă, pentru caracterizarea fluxului sangvin arterial renal sunt utile anumite măsurători (indicele de rezistivitate, indicele de pulsatilitate, raportul dintre viteza sistolică şi cea diastolică, înclinaţia undei sistolice) care sugerează prezenţa

unei stenoze (de obicei, ostiale) de arteră renală. EVR este foarte utilă şi în urmărirea grefei renale în perioada posttransplant (stenoza renală, semn subtil de rejet etc.).

La pacientul renal, ecografia Doppler este foarte utilă şi în cazul evaluării unor complicaţii asociate bolilor renale (tromboza venoasă profundă la pacienţi cu sindrom nefrotic sever, stenoză carotidiană şi arterială periferică la bolnavi cu nefropatie ischemică sau alte semne de ateroscleroză generalizată). EVR este relativ costisitoare – necesită un aparat de ecografie de înaltă performanţă, timpul de investigare este ridicat (de la 30 min la 1 h), este dificilă la pacientul obez sau necooperant şi depinde într-o măsură semnificativă de experienţa ecografistului.

3.7.3. *Radiografia renală simplă (RRS)/radiografia abdominală pe gol*

RRS oferă informaţii asupra dimensiunilor şi conturului renal (la pacienţii nemeteorizaţi), poziţiei şi dimensiunilor calculilor radioopaci, prezenţei unei patologii asociate la pacienţii în stare critică (de exemplu, existenţa nivelurilor hidroaerice, malpoziţia cateterului de dializă peritoneală). Singura contraindicaţie la RRS este sarcina.

3.7.4. *Urografia intravenoasă (UIV)*

UIV are avantajul de a da o imagine generală asupra structurii (şi, într-o oarecare măsură, a funcţiei) rinichilor, pelvisului, ureterelor şi a vezicii urinare. UIV realizează radiografii secvenţiale, la anumite intervale, înainte şi după administrarea substanţei de contrast iodate (SCI) (vezi figura 11). Într-o primă instanţă, când SCI este eliminată la nivel renal, se realizează o *nefrogramă*, care poate indica diferenţe în capacitatea de excreţie a celor doi rinichi. Prezenţa insuficienţei renale (mai ales dacă nivelul creatininei serice depăşeşte 2 mg/dl) scade valoarea diagnostică a UIV şi creşte exponenţial riscul de IRA la SCI (vezi capitolul „Insuficienţa renală acută"). Mărimea aproximativă a rinichilor la UIV este de 11 cm (uşor mai mare decât la ecografie, datorită unui efect de magnificare); rinichiul stâng este ceva mai mare decât cel drept.

1. Ca urmare, UIV dă *informaţii anatomice şi funcţionale* despre:

- mărimea şi poziţia rinichilor;
- prezenţa calcificărilor intraparenchimatoase;
- anomalii ale conturului renal şi ale papilelor renale;
- mase intrinseci sau extrinseci care alterează anatomia normală a sistemului pielocaliceal, ureterului şi vezicii urinare;
- refluxul vezicoureteral (date orientative);
- existenţa unor variante anatomice congenitale (duplicitate pielocaliceală, rinichi „în potcoavă", duplicitate ureterală, rinichi ectopic etc.);
- golirea vezicii urinare.

2. Ca urmare, *indicaţiile* UIV pot fi sintetizate astfel:

- evaluarea cauzelor de hematurie de origine non-glomerulară;
- investigarea infecţiilor urinare recidivante;
- detectarea şi localizarea calculilor;
- evaluarea obstrucţiei de căi urinare;
- evaluarea dimensiunilor şi conturului renal (complementar cu ecografia renală).

3. *Contraindicaţiile* UIV sunt alergia cunoscută la SCI (contraindicaţie absolută) şi disfuncţia renală (în cazul unei disfuncţii renale uşoare/moderate, când UIV poate oferi informaţii importante sau indispensabile, procedura se efectuează cu precauţie, realizând profilaxia IRA la substanţe de contrast iodate).

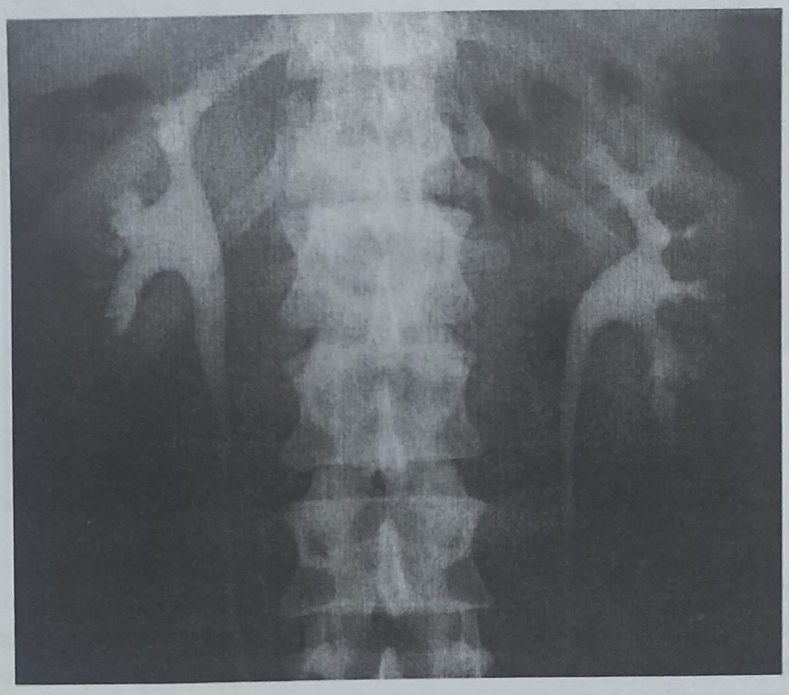


Figura 11. *Urografia intravenoasă*

3.7.5. *Computertomografia (CT)*

CT este utilă în precizarea, atunci când este necesar, unor anomalii renale decelate la examenul ecografic sau la UIV. Detaliile anatomice şi funcţionale obţinute prin CT sunt mai precise decât la aceste două investigaţii imagistice, fiind deosebit de utile, în special, la pacienţii obezi şi/sau intens meteorizaţi (vezi figura 12). Cu excepţia cazurilor când se urmăreşte prezenţa hemoragiei sau a calcificărilor, CT se efectuează cu substanţă de contrast iodată, având deci aceleaşi contraindicaţii ca şi UIV.

1. *Indicaţiile* CT sunt următoarele:

- evaluarea detaliată a maselor intrarenale;
- caracterizarea calcificărilor în masele intrarenale;
- evaluarea funcţionalităţii rinichilor;
- evaluarea extinderii unui proces traumatic renal;
- ghidarea puncţiilor-biopsie/puncţiilor-aspiraţie renale;
- evaluarea glandelor suprarenale (pentru diagnosticul HTA secundare).

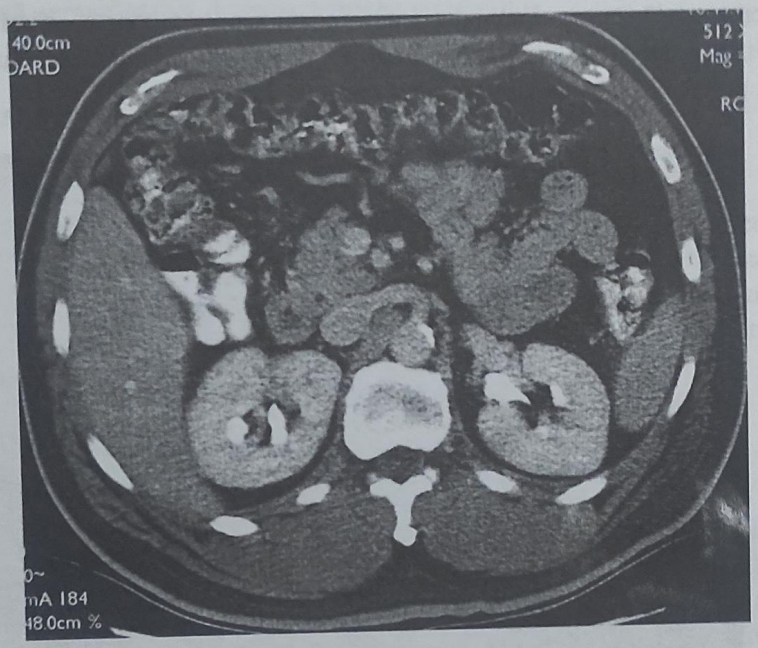


Figura 12. *CT renal*

3.7.6. *Rezonanţa magnetică nucleară (RMN)*

RMN reprezintă o metodă non-invazivă, în multe sensuri mai sensibilă decât CT în evaluarea proceselor patologice renale. Are avantajul că nu necesită, de regulă, administrarea unei substanţe de contrast şi dezavantajul că este mai costisitoare în raport cu CT. Este superioară CT în evaluarea leziunilor vasculare (venoase şi arteriale), fiind chiar de preferat (ca RMN cu administrare de substanţă de contrast), după unii autori, angiografiei renale pentru diagnosticul stenozei de arteră renală. În cazul caracterizării calcificărilor intrarenale şi a unor tumori renale însă, CT este mai adecvată decât RMN.

1. Principalele *indicaţii* ale RMN sunt:

- examen complementar cu CT pentru caracterizarea maselor renale (vezi figura 13);
- alternativa la CT renal la pacienţi cu alergie la iod;

- evaluarea feocromocitomului;
- evaluarea trombozei de venă renală;
- evaluarea stenozei de arteră renală (în cazul contraindicaţiilor sau eşecului celorlalte metode).

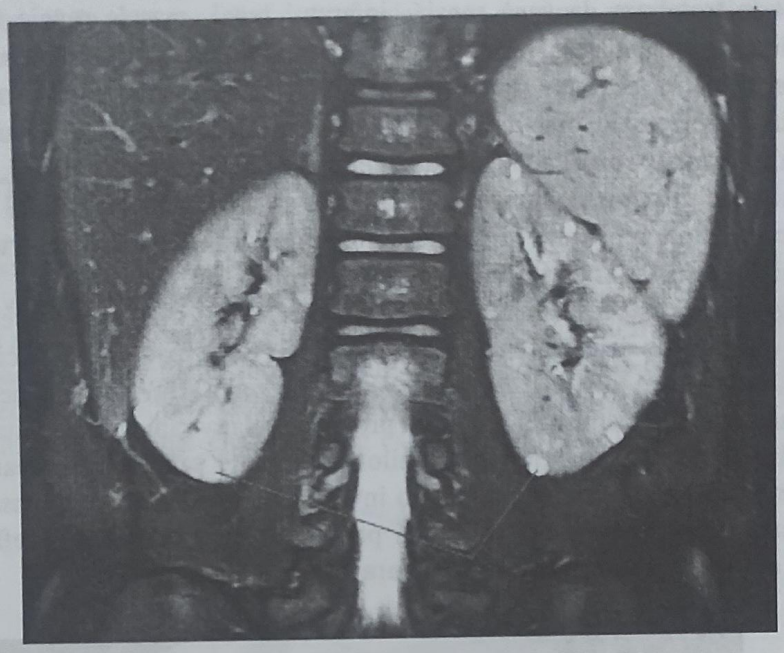


Figura 13. *RMN renal – chisturi în ambii rinichi*

3.7.7. *Nefroscintigrafia*

Injectarea unui radioizotop şi urmărirea excreţiei acestuia la nivel renal poate da importante informaţii anatomice şi funcţionale asupra rinichilor. Principalul avantaj este că datele funcţionale (atât în ceea ce priveşte timpul vascular, cât şi cel excretor al izotopului) sunt *separate* pentru fiecare dintre cei doi rinichi. Ca urmare, în cazul în care se suspectează o diferenţă de funcţie sau afuncţionalitatea unuia dintre rinichi, iar metodele imagistice necesitând administrarea SCI sunt contraindicate, nefroscintigrafia este metoda de ales.

Nefroscintigrafia reprezintă o metodă de explorare imagistică frecvent utilizată în trecut pentru diagnosticul stenozei de arteră renală (SAR), mai ales când explorarea bazală s-a asociat cu administrarea unui inhibitor de enzimă de conversie. Metodele moderne de diagnostic al SAR (ecografia Doppler, angiografia renală selectivă, RMN) au redus mult din importanţa metodei izotopice, care are o sensibilitate şi specificitate diagnostică modestă şi este relativ pretenţioasă logistic.

3.7.8. *Angiografia renală selectivă (ARS)*

ARS reprezintă „standardul de aur" în diagnosticul stenozei de arteră renală, fiind *utilă* şi în tromboza de venă renală, infarctul renal, masele renale vascularizate, fistulele arterio-venoase şi vasculita vaselor relativ mari (panarterita nodoasă); are însă *dezavantajul* costului ridicat, invazivităţii şi necesităţii administrării SCI (cu potenţialul nefrotoxic bine cunoscut). ARS se efectuează prin canularea arterei femurale, în unele cazuri adăugându-se tehnici de substracţie digitalică, care măresc sensibilitatea procedurii. Incidentele care pot să apară în timpul ARS sunt asemănătoare cu cele înregistrate în timpul coronarografiei (sângerări importante la locul de puncţie, disecţia arterei, embolism colesterolic etc.).

Angiografia este aşadar procedura de elecţie în stenoza aterosclerotică sau fibromusculară de arteră renală, atât timp cât se întrevede un beneficiu terapeutic clar (absenţa unei disfuncţii renale vechi, prezenţa HTA severe necontrolabile medicamentos şi a disfuncţiei renale cu progresie relativ rapidă, posibilitatea stentării în acelaşi timp cu angiografia leziunilor stenozante sau ulterior, realizarea unui *by-pass* aorto-renal). ARS reprezintă o investigaţie imagistică indispensabilă pentru caracterizarea vascularizaţiei renale la potenţialii donatori vii de grefă renală, în cadrul evaluării pretransplant (vezi figura 14).

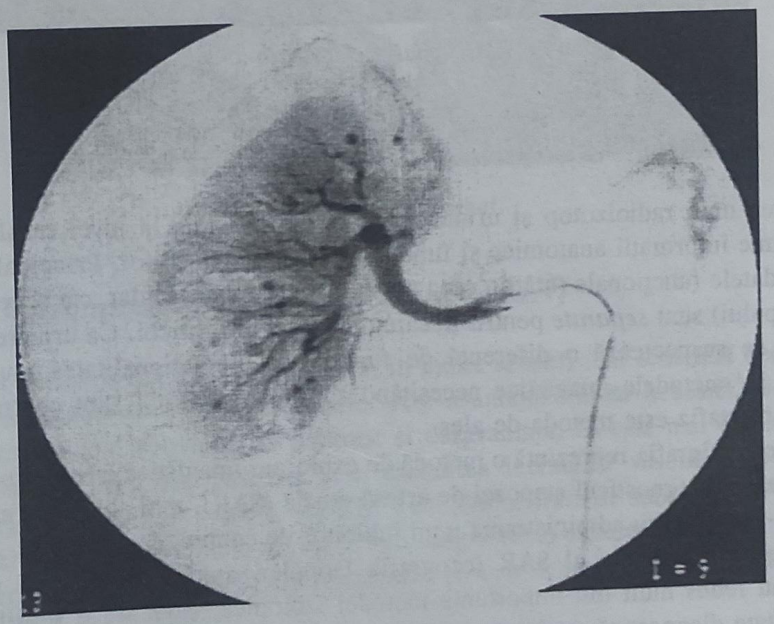


Figura 14. *Angiografie renală selectivă*

3.7.9. *Venografia renală selectivă (VRS)*

VRS reprezintă o investigaţie imagistică efectuată relativ rar, pentru diagnosticul de fineţe al trombozei de venă renală şi pentru colectarea de sânge venos în diagnosticul HTA secundare de cauză hormonală.

3.8. Puncţia-biopsie renală

Puncţia-biopsie renală (PBR) reprezintă o manevră invazivă, efectuată de către nefrolog în vederea precizării tipului morfopatologic de afecţiune (în principal glomerulară) renală. PBR se realizează în condiţii sterile, cu ajutorul unui dispozitiv („pistol") special, semiautomat, utilizând un ac de 18-20 G, sub control ecografic. Ecografia precizează în acest caz adâncimea şi poziţia rinichilor, permiţând o biopsie cu riscuri minime în mâinile unui nefrolog experimentat (vezi figura 15).

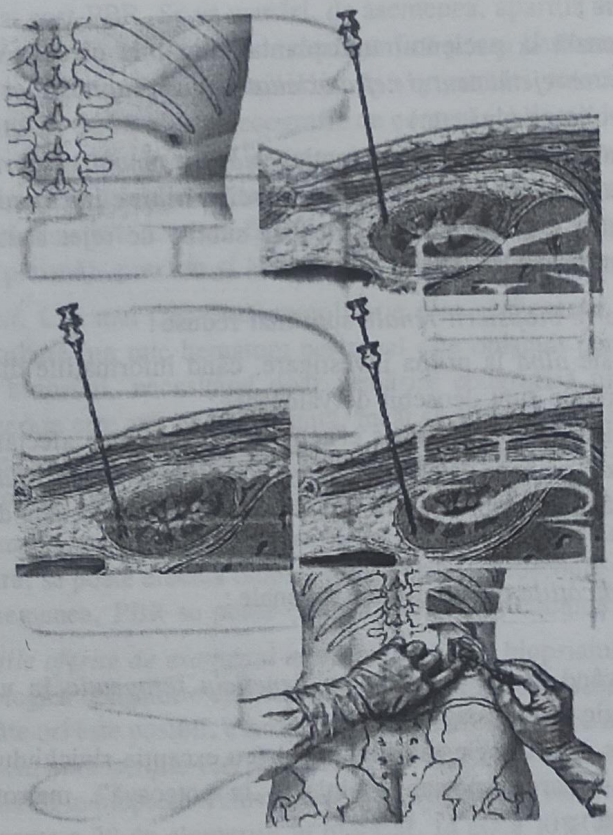


Figura 15. *Tehnica realizării PBR*

A. *Indicaţiile* PBR:

- *în general*, orice afecţiune renală la care informaţiile morfopatologice oferite de către examinarea morfopatologică a ţesutului renal prezintă un potenţial beneficiu terapeutic;
- *sindromul nefrotic la adult*;
- tabloul clinic şi paraclinic sugestiv pentru *glomerulonefrita rapid progresivă* (reprezintă o urgenţă diagnostică şi terapeutică!);
- *anomalii urinare asimptomatice* (proteinurie moderată, subnefrotică şi hematurie microscopică persistentă timp de luni sau ani de zile, dacă există consimţământul informat al pacientului);
- orice insuficienţă renală acută severă, în care cauza nu este reprezentată în mod evident de către necroza tubulară acută – NTA (prin hipovolemie absolută sau relativă, respectiv prin mecanism toxic tubular direct);
- orice IRA considerată iniţial a fi cauzată de NTA, la care nu se constată o ameliorare netă a retenţiei azotate, după 3 săptămâni de tratament (eroare de diagnostic?, cauză suprapusă de IRA?);
- *orice disfuncţie renală de cauză necunoscută*, în prezenţa unor rinichi de dimensiuni *normale*;
- disfuncţia renală la pacientul transplantat renal, la care se doreşte realizarea *distincţiei dintre rejetul acut şi nefrotoxicitatea imunosupresivelor* (de tipul ciclosporinei A, tacrolimus-ului etc.);
- în multe centre nefrologice se practică *biopsia renală conform protocolului* la pacientul transplantat renal, în absenţa modificărilor clinice sau biologice semnificative, pentru a intercepta modificările subtile de rejet acut/nefrotoxicitate a medicaţiei imunosupresive.

B. Indicaţiile *re-biopsierii renale* sunt mai reduse:

- puncţie-biopsie *albă* la prima investigare, când informaţiile diagnostice şi terapeutice potenţiale sunt deosebit de valoroase;
- boală sistemică (în special lupus eritematos sistemic) cu afectare renală, în care se suspectează, pe baza datelor clinice şi biologice, o *evolutivitate a bolii renale*;
- în general, când se suspectează o *boală renală suprapusă*, alta decât boala renală iniţială.

C. *Contraindicaţiile* puncţiei-biopsie renale:

1. *Absolute*:

- *generale* – când nu se aşteaptă un *beneficiu terapeutic* în urma examenului morfopatologic al biopsiatului renal;
- rinichiul unic, morfologic sau funcţional (cu excepţia rinichiului transplantat);
- malformaţii urinare importante (rinichi „în potcoavă", malrotaţii importante, rinichi ectopic);
- diateza hemoragică necorectată;

- refuzul sau lipsa totală de complianţă a pacientului;
- tumora renală (risc de diseminare a ţesutului neoplazic).

2. *Relative*:

- hipertensiune arterială necontrolată medicamentos (se va ajusta medicaţia antihipertensivă);
- infecţia urinară (se va trata întâi infecţia urinară);
- rinichi de dimensiuni reduse, sugestive mai degrabă pentru o afectare renală cronică ireversibilă.

D. *Pregătirea pacientului pentru PBR*. *Consimţământul informat* al pacientului la care s-a propus PBR este obligatoriu. Cu o zi înainte trebuie efectuate *probele de coagulare* (IP/INR, APTT, hemoleucograma, timp de sângerare, timp de coagulare), precum şi alte investigaţii (*examen sumar de urină*, *grupa sangvină* etc.). Se va evita administrarea de antiagregante (asprină!) şi anticoagulante orale cu câteva zile înaintea PBR. Se vor administra sedative (diazepam) şi anticolinergice (atropina s.c.) cu 1-2 h înainte de PBR.

E. *Urmărirea clinică post-PBR*. Monitorizarea frecventă a TA şi a pulsului sunt obligatorii imediat post-PBR. Se va urmări, de asemenea, apariţia hematuriei macroscopice masive. În caz de instabilitate hemodinamică şi/sau hematurie macroscopică masivă (examenul macroscopic al urinii!), se vor urmări valorile hemoglobinei serice/hematocritului. Se va efectua ecografie de control (obligatorie), cel mai târziu în ziua următoare puncţiei. În cazul prezenţei unui hematom perirenal, acesta va fi urmărit ecografic şi în zilele următoare. În rarele cazuri de instabilitate hemodinamică, vor fi administrate i.v. ser fiziologic şi alte substanţe hemodinamic active (sânge integral, plasmă), precum şi hemostatice (etamsilat, adrenostazin etc.).

F. *Complicaţii*. Cea mai frecventă complicaţie este *sângerarea*, dar aceasta este de obicei autolimitată (un mic hematom perirenal este obişnuit pentru până la 30% dintre pacienţii biopsiaţi, necesitând doar urmărire ecografică ulterioară). Foarte rar, această sângerare este atât de importantă, încât să impună transfuzii de sânge sau chiar embolizarea arterei rinichiului sângerând. Mortalitatea de 0,07% este comparabilă cu cea a biopsiei hepatice sau a angiografiei coronariene.

G. *Situaţii excepţionale*. Când, dintr-un motiv sau altul, PBR nu este posibilă, însă imperios necesară, se poate efectua biopsia renală prin laparoscopie sau prin chirurgie deschisă. De asemenea, PBR se poate efectua sub ghidaj computertomografic.

H. *Informaţiile oferite de examenul morfopatologic* al biopsiatului renal: examinarea morfopatologică obligatorie este reprezentată de către *microscopia optică*, la care se adaugă, de câte ori este posibil, examinarea prin microscopie cu *imunofluorescenţă* şi examinarea prin *microscopie electronică*. În general, este necesară prezenţa a cel puţin 8-10 glomeruli în biopsiat. Pentru detectarea completă a leziunilor morfologice, ideală ar fi prezenţa a 20 de glomeruli în biopsiat. În circa 10% dintre cazuri, PBR sunt albe, deci conţinând fragmente tisulare neinterpretabile.

Examenul microscopic prin *imunofluorescenţă* presupune recoltarea specială a unui fragment renal care va fi expus unor seruri speciale (conţinând antiimunoglobuline, antifragmente al complementului etc.). Aceşti anticorpi (de exemplu, anti-IgG) sunt marcaţi cu fluoresceină. Ca urmare, la examinarea microscopică în contrast de fază, în cazul prezenţei unor anumiţi anticorpi, lamele tratate cu anticorpii directionaţi împotriva anticorpilor fixaţi la nivel renal vor prezenta glomeruli imunofluorescenţi, cu o distribuţie particulară, în funcţie de tipul de glomerulopatie. În rare cazuri, microscopia electronică oferă date morfologice suplimentare faţă de microscopia optică/cea prin imunofluorescenţă.

Modificările morfopatologice urmărite în cazul examinării morfopatologice a biopsiatului renal sunt cele glomerulare (proliferare, îngroşare, fibroză a structurilor glomerulare), tubulare (atrofie, necroză, fibroză etc.), vasculare (necroză, tromboză, fibroză etc.). Aceste modificări prezintă o importanţă terapeutică şi prognostică deosebită.

Bibliografie

- Berhand Y, Dussol B. *Nephrologie*. Elsevier, Paris, 1999
- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds.). *Handbook of Dialysis* (4th ed.). Lippincott, Philadelphia, 2005
- Johnson RJ, Feehally J (eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed.). Mosby, Edinburg, 2003
- Risler T, Mueller GA, Rosendahl W. *Therapieschemata Nephrologie* (2nd ed.). Urban & Schwarzenberg, München, 1997
- Ungureanu G, Covic M. *Terapeutică medicală*, Polirom, Iaşi, 2000

Capitolul 4

Glomerulopatii

Adrian Covic, Liviu Segall

4.1. Nefropatiile glomerulare

4.1.1. *Definiţie*

Nefropatiile glomerulare (NG) sunt boli renale bilaterale, caracterizate prin manifestări clinice, urinare şi funcţionale renale, produse de leziuni cu localizare exclusivă sau predominantă la nivelul corpusculilor renali.

Semnele clinice şi anomaliile biologice care însoţesc NG sunt rezultatul unor perturbări fundamentale:

- alterarea permeabilităţii selective a barierei de filtrare glomerulară – ceea ce conduce la *proteinurie*;
- migrarea elementelor figurate din sânge în lumenul nefronilor – antrenând *hematurie*, *leucociturie* şi formare de *cilindri hematici sau leucocitari*;
- reducerea suprafeţei de filtrare glomerulară – ceea ce duce la *scăderea ratei de filtrare glomerulară*;
- retenţia de apă şi sodiu – provocând *edeme* şi/sau *HTA*.

NG constituie peste 50% din totalitatea cauzelor de *IRC terminală*.

4.1.2. *Patogeneză*

Leziunile glomerulare pot fi consecinţa unor anomalii diverse:

- *hemodinamice*: HTA, insuficienţa cardiacă, tromboza venei renale;
- *metabolice*: diabetul zaharat, amiloidoza, boala Fabry;
- *genetice*: sindromul Alport.

Patogeneza NG imune este mediată prin trei tipuri de *anticorpi (Ac)*:

- *Ac care reacţionează cu antigene (Ag) solubile*, din sânge, formând *complexe imune circulante, care se depun la nivelul glomerulilor*. Ag respective pot fi de origine exogenă (microorganisme infecţioase, medicamente, proteine străine) sau endogenă (ADN, IgG, Ag tumorale etc.);

- *Ac care reacţionează cu Ag fixate la nivelul glomerulilor*, formând *complexe imune in situ*. Aceste Ag pot fi:
  - *captate (plantate) în glomeruli* (de origine exogenă sau endogenă),
  - *Ag glomerulare native*:
    - Ag major al MBG (Ag *Goodpasture*) se găseşte pe locusul NC1 al izoformei a3 a colagenului IV. Ac anti-Ag Goodpasture determină sindromul (limitat la rinichi) sau boala (pulmo-renală) Goodpasture;
    - Ag podocitare (în nefropatia membranoasă idiopatică).

Depozitele de complexe imune activează cascada complementului şi alte procese inflamatorii.

- Ac ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) se întâlnesc în cadrul unor *vasculite* sistemice (micropoliangeita, boala Wegener) sau limitate la rinichi. Aceşti ANCA nu se depun în rinichi, ci determină activarea neutrofilelor, care vor induce, la rândul lor, leziuni ale capilarelor glomerulare.

4.1.3. *Anatomie patologică*

Leziunile histologice elementare în glomerulonefrite

Agresiunea inflamatorie determină diverse tipuri de leziuni glomerulare, ce pot fi evidenţiate prin *microscopie optică, imunofluorescenţă* sau *microscopie electronică*:

- *endoteliale*: activare, proliferare, incluziuni celulare, endotelioză, necroză;
- *mezangiale*: hipertrofie, proliferare, modificări morfologice, creşterea sintezei de matrice mezangială, mezangioliză;
- *epiteliale*: tumefierea şi fuziunea proceselor podocitare, detaşarea celulelor epiteliale viscerale, proliferarea celulelor epiteliale parietale (*crescents*);
- *infiltrate cu celule inflamatorii* (PMN, monocite etc.);
- *alterarea MBG*: pierderea sarcinilor negative, rupturi, îngroşare şi scleroză, distorsiuni (aspect de „roată dinţată");
- *depozite imune* (Ig, C3 etc.):
  - mezangiale,
  - endomembranoase (subendoteliale),
  - extramembranoase (subepiteliale);
- *leziuni cicatriceale*:
  - glomeruloscleroza,
  - fibroza interstiţială;
- după *topografia leziunilor*, acestea pot fi:
- *globale* (afectează glomerulul în întregime) sau *segmentare* (afectează doar unele structuri sau zone ale glomerulului).

4.1.4. *Clasificare*

(1) Din punct de vedere *etiologic*, NG se clasifică în:

- NG primitive (*idiopatice*), în care suferința glomerulară apare ca o boală de organ fără etiologie cunoscută și fără semne de afectare concomitentă a altor organe;
- *NG secundare*, în care etiologia leziunilor renale este cunoscută, iar acestea coexistă adesea cu afectări extrarenale (uneori în cadrul unei boli generale, sistemice) (vezi tabelul 1).

Tabelul 1. *Cauzele NG secundare*

Infecții	*Bacteriene*: GN poststreptococică, GN din endocardita infecțioasă, lepră, sifilis, tuberculoză etc.; *Virale*: hepatitice B și C, HIV, *Fungice*: Aspergilus, Candida, Histoplasma *Parazitare*: Schistosoma, Plasmodium, Toxoplasma
Substanțe toxice	*Medicamente*: săruri de aur, captopril, penicillamină, AINS, litiu *Altele*: heroină, mercur, solvenți organici, vaccinuri, seruri, înțepături de insecte, venin de șarpe
Boli metabolice	Diabetul zaharat, amiloidoza, boala Fabry
Boli autoimune sistemice	*Colagenoze*: lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, sclerodermia, dermato/polimiozita, poliartrita reumatoidă etc. *Vasculite*: purpura Henoch-Schönlein, vasculita lupică, vasculita din crioglobulinemie, poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener, boala Goodpasture
Disproteinemii	Mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenström, crioglobulinemie, amiloidoza
Neoplazii	*Tumori solide*: bronșic, sân, stomac, colon etc. *Hemopatii maligne*: boala Hodgkin, limfoame non-hodgkiniene, leucemie limfatică cronică, mielom multiplu
Boli genetice	Sindromul Alport, boala Fabry, sindromul nefrotic congenital, amiloidoze ereditare
Altele	HTA, insuficiența cardiacă, tromboza de venă renală, preeclampsia, sindromul hemolitic și uremic

(2) Din punct de vedere *evolutiv*:

- *NG acute*;
- *NG subacute* (*rapid progresive*);
- *NG cronice.*

(3) Din punct de vedere *histologic*:

- NG cu leziuni proliferative (*glomerulonefrite, GN*):
  - GN proliferative endocapilare

- *mezangiale* (de exemplu, nefropatia cu depozite mezangiale de IgA, purpura Henoch-Schönlein),
- *mezangiale şi endoteliale*, focale (GN acute infecţioase nestreptococice – de exemplu, GN din endocardita infecţioasă, GN toxice, GN lupică proliferativă focală) sau difuze (GN acută poststreptococică, GN lupică proliferativă difuză),

– *GN proliferative extracapilare (crescentice)* (vasculite cu ANCA, sindrom Goodpasture, crioglobulinemii, unele forme de nefropatie lupică, nefropatie cu IgA etc.),
– *GN membrano-proliferative* (GNMP primitivă, GNMP secundare postinfecţioase etc.).

• NG cu leziuni neproliferative (*glomerulopatii*):
– *boala cu leziuni minime* (*minimal change disease*, primitivă sau secundară – în boala Hodgkin, infecţia cu HIV etc.),
– *glomeruloscleroza (hialinoza) focală şi segmentară* (primitivă, în evoluţia unei boli cu leziuni minime, sau secundară unei reducţii nefronice, congenitale sau dobândite),
– *nefropatia membranoasă* (primitivă sau secundară – LES, paraneoplazică, postinfecţioasă, toxică/medicamentoasă etc.),
– glomeruloscleroza diabetică,
– amiloidoza,
– *glomerulopatii fibrilare (non-amiloide) şi imunotactoide*,
– *glomerulopatii secundare bolilor vasculare* (HTA benignă sau malignă, vasculite, sclerodermia acută, sindromul hemolitic şi uremic),
– *boala membranelor bazale subţiri* şi *sindromul Alport* (ereditare),
– *boala Fabry* (infiltrarea glomerulilor cu lipide, din cauza unui deficit genetic de alfa-galactozidază).

(4) *Din punct de vedere* clinic, *NG pot realiza următoarele cinci sindroame:*

1. *sindromul nefritic acut* (glomerulonefrita acută);
2. *sindromul nefritic rapid progresiv* (glomerulonefrita rapid progresivă);
3. *sindromul nefrotic;*
4. *anomaliile urinare asimptomatice* (proteinurie sau/şi hematurie microscopică, fără HTA, edeme, sindrom nefrotic sau insuficienţă renală);
5. *sindromul nefritic/proteinuric cronic* (glomerulonefrita cronică).

A. *Sindromul nefritic acut*

Se caracterizează prin:

• *Clinic* – debut acut, cu:

– *HTA* (60%);
– *edeme* (85%);
– *oligurie* (50%);
– *hematurie macroscopică* (30%).

• *Biologic*:

- *hematurie* (cu hematii dismorfice);
- *proteinurie moderată* (1-3 g/zi);
- *cilindri hematici* (şi leucocitari);
- adesea, *insuficienţă renală*.

• *Anatomo-patologic*:

- *infiltrat celular inflamator* variabil;
- *proliferare celulară* (mezangială, endotelială şi/sau epitelială).

Sindromul nefritic rapid progresiv este un sindrom nefritic acut, care are drept particularităţi:

- *insuficienţă renală rapid progresivă* (în lipsa tratamentului, evoluează inexorabil către IRC terminală în câteva săptămâni sau luni);
- *anatomo-patologic: proliferare extracapilară (crescents)* (în majoritatea cazurilor).

B. *Sindromul nefrotic*

1. *Definiţie*

Sindromul nefrotic (SN) se întâlneşte în numeroase NG primitive şi secundare şi se caracterizează prin:

- *proteinurie > 3,5 g/zi* (constituită esenţialmente din albuminurie);
- *hipoproteinemie < 6 g/dl*;
- *hipoalbuminemie < 3 g/dl*;

la care se asociază adesea *edeme*, *hiperlipidemie*, *lipidurie şi tulburări de coagulare*.

SN poate fi *pur*, sau se poate asocia cu elemente *nefritice* (hematurie, HTA, insuficienţă renală), situaţie în care se numeşte SN *impur*.

2. *Patogeneză*

În SN, MBG suferă o modificare morfologică (ce se evidenţiază prin MO sau doar prin ME), care este însoţită de *alterarea funcţiei de barieră electrostatică* şi/sau de *barieră mecanică*. Sindromul nefrotic cu leziuni minime este cauzat de o pierdere a selectivităţii electrice, în timp ce în alte NG (de exemplu, nefropatia membranoasă) este alterată esenţialmente bariera mecanică. În primul caz, proteinuria este constituită în cea mai mare parte din albumină (*proteinurie selectivă*), iar în al doilea caz, albuminuria este însoţită şi de pierderea de proteine plasmatice cu greutate moleculară mai mare (*proteinurie neselectivă*). În SN pur, proteinuria este, de regulă, selectivă, în timp ce în SN impur, proteinuria este neselectivă.

Pierderea urinară de albumină depăşeşte capacitatea de sinteză hepatică, provocând astfel *hipoalbuminemia*.

Pierderea urinară a unor *proteine funcţionale* poate avea numeroase consecinţe:

- transferina → deficit relativ de fier → anemie feriprivă;
- ceruloplasmina → deficit de cupru;

- proteina transportoare a vitaminei D → osteoporoză, tulburări de creştere;
- transcortina → hipocorticism;
- *thyroxin-binding globulin* → hipotiroidie;
- Ig şi complement → risc de infecţii;
- antitrombina III → hipercoagulabilitate sangvină;
- enzime, vitamine → diverse tulburări metabolice;
- proteine transportoare de medicamente → risc de toxicitate medicamentoasă (creşte fracţia liberă).

3. *Manifestări clinice*

Urina spumoasă (cu aspect de „guler de bere") are drept cauză proteinuria masivă. Este adesea remarcată de pacienţi, iar reapariţia acestui semn după o perioadă de remisiune indică recăderea SN.

Edemele se întâlnesc aproape constant în SN. Sunt *albe, moi, lasă godeu*. Iniţial sunt discrete, palpebrale, apoi apar şi retromaleolar, la gambe, în regiunea lombosacrată şi scrotală. Extinderea edemelor este *proporţională cu severitatea hipoalbuminemiei*. Când albuminemia scade sub 1,5 g/dl, practic se constituie *anasarcă*, cu *edeme subcutanate* generalizate, *revărsate seroase* (pleural, pericardic, ascită, hidrocel) şi *edeme viscerale* (edem al peretelui intestinal, edem cerebral, laringian, pulmonar), determinând simptome specifice legate de aceste localizări.

Există două teorii principale care explică dezvoltarea edemelor în SN:

Teoria clasică susţine că *hipoalbuminemia* determină scăderea presiunii oncotice plasmatice, ceea ce induce ieşirea apei din capilare sub acţiunea gravitaţiei şi apariţia edemelor declive. Scăderea volemiei stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) şi retenţia consecutivă hidrosalină, ceea ce agravează hipoalbuminemia şi edemele.

Această teorie a fost contrazisă de evidenţierea la numeroşi pacienţi cu SN a unei stări de normo- sau chiar hipervolemie şi a unui gradient de presiune oncotică capilar-interstiţiu normal. Ca urmare, a apărut o nouă teorie, conform căreia proteinuria induce *o retenţie renală primară de apă şi sare*, chiar înainte de instalarea hipoalbuminemiei. Această anomalie s-ar datora unei lipse de sensibilitate a tubilor nefronici la peptidele natriuretice, din cauza unui defect postreceptor.

4. *Examenul urinii relevă*:

Proteinuria masivă, *peste 3,5 g/(zi × 1,73 m²)* este elementul esenţial al SN. Adesea depăşeşte 5-10 g/zi. În absenţa colectării urinii din 24 de ore, ea poate fi estimată prin raportul proteine/creatinină (mg/mg) dintr-un eşantion de urină; un raport > 3,5 sugerează SN. Proteinuria poate fi:

- *selectivă* – în SN pur, când este constituită în cea mai mare parte din *proteine serice cu masă moleculară mică*: albumină (> 85 %), alfa-1, alfa-2 şi beta-globuline, transferină, ceruloplasmină, factori ai coagulării etc.
- *neselectivă* – în SN impur, când se pierd şi *proteine cu masă moleculară mai mare*, precum IgG.

Indicele de selectivitate (IS) se defineşte prin raportul *clearance* IgG/*clearance* transferină. Proteinuria este considerată selectivă dacă IS < 0,1 şi neselectivă dacă IS > 0,2.

Lipiduria este constituită din colesterol, trigliceride şi fosfolipide. În urină se evidenţiază cilindri grăsoşi şi cristale birefringente de colesterol (cu aspect de „cruce de Malta" în lumină polarizată).

Hematuria se întâlneşte în *SN impur*. Hematiile prezintă *dismorfism*, ce atestă originea lor glomerulară. Când hematuria este importantă, pot să apară *cilindri hematici*.

5. *Examenul sângelui evidenţiază :*

Hipoproteinemie < 6 g/dl, cu *hipoalbuminemie < 3 g/dl*. Electroforeza proteinelor serice mai poate evidenţia alfa-2- şi beta-globuline crescute (din cauza creşterii lipoproteinelor VLDL şi, respectiv, a LDL). Gama-globulinele pot fi scăzute în SN sever, din cauza pierderilor urinare (excepţie face nefropatia lupică, unde sunt crescute).

Hiperlipidemia este prezentă la marea majoritate a pacienţilor cu SN, de tip mixt, proporţională cu nivelul proteinuriei. Nu e însoţită de semne clinice precum arc cornean, xantelasme ori xantoame.

Profilul lipidic plasmatic se caracterizează prin :

- creşterea lipoproteinelor VLDL şi LDL în aproape 2/3 dintre cazuri (hiperlipoproteinemie de tip IIb sau III), numai a LDL (tip IIa), în aproximativ 1/3, sau numai a VLDL (tip IV), în 7% ;
- compoziţie anormală a LDL, bogate în trigliceride şi în LDL mici şi dense (sdLDL), cele mai aterogene ;
- creşterea variabilă a trigliceridelor, serul putând fi clar, opalescent sau chiar lăptos ;
- creşterea constantă a colesterolul total şi a LDL-colesterolului ;
- creşterea apo-B, paralelă cu LDL-colesterolul ;
- HDL variabil, de la scăzut la uşor crescut, şi cu modificări de compoziţie : fracţia HDL_3 crescută şi fracţia HDL_2 scăzută ;
- creşterea lipoproteinei (a).

Mecanismele acestei hiperlipidemii nu sunt pe deplin clarificate. Sunt implicaţi mai mulţi factori :

(1) Producţia hepatică exagerată de VLDL are un rol major. Este o reacţie la proteinurie. Sinteza VLDL este invers proporţională cu albuminemia şi scade sub perfuzie de albumină.
(2) Acumularea de mevalonat. Mevalonatul este un precursor al colesterolului, care se acumulează în SN, probabil din cauza reducerii excreţiei sale renale şi a unui defect de catabolizare, stimulând sinteza colesterolului.
(3) Scăderea activităţii lipoprotein-lipazei. Această enzimă este scăzută în ţesutul adipos, cu un deficit relativ de apo-C II (un activator al enzimei).
(4) Reducerea funcţiei receptorului LDL.
(5) Creşterea sintezei de HDL_3 şi un defect în sinteza HDL_2.

Tulburările de coagulare. În SN există o stare de *hipercoagulabilitate*, explicată prin :

- *alterări ale factorilor coagulării* : creşterea nivelului seric al factorilor de coagulare II, V, VII, VIII şi X (din cauza creşterii sintezei hepatice) şi creşterea activităţii trombinei ;

- *scăderea antitrombinei III* (factor anticoagulant), din cauza pierderii sale urinare ;
- *alterarea fibrinolizei* : scăderea concentraţiei plasminogenului, ca urmare a pierderii sale urinare ;
- *alterarea funcţiei plachetare* : creşterea agregabilităţii plachetare la ADP şi colagen (asociată hiperlipidemiei şi hipoalbuminemiei) ;
- *alterarea funcţiei endoteliale.*

6. *Diagnosticul SN* implică diagnosticul *pozitiv*, diagnosticul *diferenţial* (cu alte sindroame edematoase), diagnosticul *formei clinice* (pur *vs* impur), diagnosticul *etiologic* şi diagnosticul *anatomo-patologic*.

7. *Puncţia-biopsie renală* este indicată în *toate cazurile de SN primitiv la adult.* Ea permite diagnosticul formei histologice, furnizează informaţii valoroase pentru prognostic şi permite urmărirea evoluţiei prin biopsii repetate. De asemenea, PBR poate releva diagnosticul unui SN secundar (de exemplu, amiloidoza). Pe de altă parte, PBR nu este indicată, de obicei, în SN secundare (excepţie nefropatia lupică).

8. *Complicaţii*

Malnutriţia şi tulburările de creştere la copil sunt cauzate de deficitele de proteine, vitamine, minerale şi hormoni, precum şi de corticoterapie. Se manifestă prin întârzierea creşterii, diminuarea maselor musculare, tulburări trofice cutanate (alopecie, unghii friabile), osteomalacie etc.

Anemia, adesea microcitară, se datorează carenţei de fier, secundare pierderii urinare de transferină.

Complicaţiile infecţioase – asociate deficitului de Ig şi terapiei imunosupresoare. Pot surveni în special infecţii urinare şi respiratorii, dar şi cutanate, septicemii, peritonite primitive etc.

Complicaţiile trombo-embolice, favorizate de starea de hipercoagulabilitate, apar la circa 25% dintre pacienţi. Riscurile cele mai mari le au pacienţii cu nefropatie membranoasă şi cei cu proteinurie şi hipoalbuminemie severe. Cel mai frecvent se întâlnesc tromboze venoase (tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare, embolii pulmonare, tromboza venelor renale), mult mai rar tromboze arteriale. *Tromboza venei renale* (caracteristică SN) este, de obicei, asimptomatică, dar se poate manifesta prin dureri lombare, hematurie micro- sau macroscopică sau insuficienţă renală, iar diagnosticul este stabilit prin explorări imagistice ale venelor renale (eco-Doppler, CT sau RMN).

Complicaţii cardiovasculare. Hiperlipidemia, tulburările de coagulare şi HTA, precum şi unele dintre afecţiunile cauzale (diabet, lupus, vasculite) reprezintă factori de risc pentru accidente cardiovasculare (coronariene, cerebrale etc.).

Insuficienţa renală cronică terminală poate surveni ca urmare a progresiei oricărei NG cronice. *Proteinuria masivă, caracteristică SN, este nefrotoxică*, accelerând progresia bolii renale către stadiul terminal.

9. *Tratament*

Tratamentul SN (independent de etiologie şi de substratul histologic) cuprinde o serie de măsuri terapeutice *nespecifice*, cu caracter general, vizând *prevenirea şi tratarea complicaţiilor*.

Dieta trebuie să fie *hiposodată* (0,5-2-4 g sare/zi, în funcţie de severitatea edemelor şi a HTA) şi *hipolipidică*. Se recomandă un aport caloric de 30-35 kcal/kg/zi şi un aport proteic cotidian egal cu 0,7 g/kg + proteinuria.

Repausul la pat prelungit este indicat la pacienţii cu SN sever, deoarece favorizează reducerea proteinuriei (cu până la 50%) şi a edemelor. Totuşi, pentru evitarea complicaţiilor trombotice, se recomandă mers pe jos, în ritm moderat, 3-4 km de două-trei ori pe săptămână.

Tratamentul edemelor implică, în primul rând, restricţie sodată. Administrarea de *diuretice* este necesară doar în cazurile asociate cu HTA sau edem pulmonar. Se folosesc, de regulă, diureticele *de ansă* (de exemplu, furosemid, 40-160 mg/zi), uneori asociate cu thiazidice sau/şi cu antialdosteronice. Sub tratament diuretic, trebuie monitorizate: curba ponderală, diureza, TA, ionograma serică (Na, K), ureea, creatinina. Pacienţii trebuie cântăriţi zilnic, urmărind o scădere în greutate de circa 0,5-1 kg/zi, chiar şi la cei cu edeme masive. O depletizare hidrosalină prea brutală poate antrena hipotensiune arterială şi poate predispune la insuficienţă renală acută şi accidente trombotice.

Tratamentul hiperlipidemiei din SN constă, în primul rând, în tratamentul etiologic şi patogenic al nefropatiei. *Lisinoprilul* poate determina ameliorarea dislipidemiei, independent de reducerea proteinuriei.

În ceea ce priveşte regimul alimentar, nu numai *restricţia lipidică* în sine, dar şi modificarea calitativă a grăsimilor şi a proteinelor alimentare este importantă. Dieta vegetariană, bazată pe *soia şi ulei de peşte* poate ameliora dislipidemia şi proteinuria. Totuşi, numai măsurile dietetice nu sunt suficiente pentru controlul dislipidemiei, aproape în toate cazurile fiind necesară şi administrarea de medicamente hipolipemiante.

Inhibitorii HMG-CoA reductazei (*statinele*) au o bună eficienţă în reducerea atât a colesterolemiei, cât şi a trigliceridemiei, şi sunt bine tolerate. Pe de altă parte, statinele pot reduce proteinuria şi declinul funcţiei renale. Derivaţii acidului fibric au o eficacitate variabilă şi risc crescut de rabdomioliză, din cauza creşterii fracţiei lor plasmatice libere în condiţii de hipoalbuminemie.

Prevenirea trombozelor cu anticoagulante (antivitamine K) nu se recomandă decât dacă există factori de risc asociaţi, precum obezitate, imobilizare la pat, hipoalbuminemie severă (< 2 g/dl), Ac anti-fosfolipidici etc., în special, în cazul nefropatiei membranoase. Tratamentul anticoagulant curativ, pentru un accident trombotic constituit, trebuie să fie prelungit, până la remisiunea SN.

Prevenirea infecţiilor: vaccin antipneumococic.

4.1.5. *Tratamentul nefroprotector nespecific în NG*

Prevenirea progresiei bolii renale către stadiul de IRC terminală (nefroprotecţia) este un obiectiv esenţial în toate nefropatiile cronice. În acest scop, *reducerea TA şi a proteinuriei* sunt cruciale. S-a demonstrat că scăderea TA duce la scăderea proteinuriei, iar diminuarea acesteia cu 1 g/zi poate încetini declinul RFG cu 1-2 ml/min pe an. Ideal, proteinuria trebuie redusă *sub 0,5 g/zi*.

Tratamentul antihipertensiv

Obiectivul principal este scăderea TA sistolice < 130 *mmHg*.

Tratamentul non-farmacologic cuprinde: dieta hiposodată, scăderea ponderală (la obezi), evitarea abuzului de alcool şi a unor medicamente ce cresc TA (vasoconstrictoare nazale, amfetamine, steroizi anabolizanţi, estrogeni în doze mari, AINS).

Tratamentul farmacologic se începe, de preferinţă, cu (1) un *inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei* (*IECA*). Această clasă de medicamente are, pe lângă efectul de scădere a TA şi independent de acesta, un efect *antiproteinuric*, de *inhibare a angiotensinei* şi de *scădere a presiunii intraglomerulare*, ceea ce îi conferă un avantaj faţă de alte clase de agenţi antihipertensivi din punctul de vedere al nefroprotecţiei. IECA sunt preferaţi înaintea antagoniştilor receptorilor AT1 ai angiotensinei II (ARA II sau sartani), deoarece au, în plus, efecte cardioprotectoare mai clar demonstrate, cresc nivelul bradikininei (substanţă vasodilatatoare şi antifibrotică) şi inhibă aldosteronul (profibrotic). De asemenea, multe dintre IECA sunt mai ieftine decât ARA II.

IECA sunt, în general, bine tolerate, chiar şi la pacienţii cu IRC avansată (creatininemie > 3 mg/dl), deşi, în aceste cazuri, se impune mai multă prudenţă. Riscul de hiperkaliemie poate fi prevenit prin restricţia aportului de potasiu şi tratament asociat cu diuretice. Terapia cu IECA se poate însoţi, adesea, de o creştere iniţială a creatininemiei (cu până la 50%), dar, dacă această creştere rămâne stabilă, ea nu impune sistarea medicamentului. Se recomandă creşterea progresivă a dozei până la doza maximă tolerată. (Dozele mari sunt mai eficiente şi evită apariţia tahifilaxiei, manifestate la doze mici.) Având în vedere beneficiile cardiovasculare şi renale demonstrate în mari studii multicentrice randomizate, ramiprilul pare să fie IECA de elecţie.

Dacă monoterapia cu IECA nu este suficientă pentru atingerea obiectivului TA şi al proteinuriei, se vor adăuga, pe rând: (2) un *diuretic*, (3) un *ARA II* şi (4), în ordinea preferinţei, un *beta-blocant*, sau un *antagonist calcic non-dihidropiridinic* (diltiazem sau verapamil), sau *clonidină*, sau un *alfa-1-blocant*.

Diureticele sunt recomandate înaintea ARA II, deoarece potenţează efectul antihipertensiv al IECA, controlează retenţia hidrosalină şi sunt mai ieftine.

ARA II sunt indicate la pacienţii care manifestă reacţii adverse la IECA (tuse, angioedem, alergie). Losartanul şi irbesartanul au demonstrat efecte antiproteinurice

şi nefroprotectoare la pacienţii cu diabet zaharat de tip II şi nefropatie diabetică. Se recomandă, ca şi pentru IECA, utilizarea dozei maxime tolerate. Faţă de IECA, ARA II au avantajul de a bloca angiotensina II generată pe calea chimazei şi de a favoriza stimularea receptorilor AT2 (cu efecte vasodilatatoare, antiproliferative şi antifibrotice).

Asocierea IECA + ARA II are un efect antiproteinuric superior fiecăreia dintre cele două clase de medicamente. De asemenea, combină avantajele specifice ale acestora (vezi mai sus), iar riscul de hiperkaliemie nu este crescut.

Metoprololul (un beta-blocant) a demonstrat calităţi antiproteinurice similare ramiprilului şi superioare amlodipinei.

Blocantele canalelor de calciu dihidropiridinice (BCC-DH) trebuie evitate, deoarece, prin stimularea SRAA şi efectul vasodilatator predominant pe arteriola aferentă, cresc presiunea intraglomerulară şi, ca urmare, cresc proteinuria. O serie de mari eseuri randomizate la pacienţi cu nefropatii cronice au arătat că BCC-DH, în comparaţie cu agenţii care inhibă SRAA (IECA, ARA II şi beta-blocantele), determină creşterea semnificativă a proteinuriei şi a ratei de progresie a IRC. Totuşi, BCC-DH pot fi utilizate, în cvadruplă terapie, alături de IECA + diuretice + ARA II, pentru controlul TA.

Restricţia proteică

S-a demonstrat că reducerea ingestiei de proteine de la nivelul obişnuit (1-1,5 g/kg/zi) la circa *0,7 g/kg/zi* se asociază cu diminuarea proteinuriei cu 50%, inclusiv la pacienţii cu proteinurie minimă (< 0,25 g/zi), ca şi la cei cu SN. La acest nivel de aport proteic nu există risc de malnutriţie, cu condiţia ca aportul caloric să rămână adecvat. Se recomandă înlocuirea proteinelor animale cu *proteine din soia*, care au beneficii antiproteinurice, antifibrotice şi antioxidante. Monitorizarea respectării restricţiei proteice se poate face prin măsurarea excreţiei urinare de uree în 24 de ore.

Alte măsuri terapeutice

Restricţia aportului de sodiu. Un consum de Na de peste 4,5 g/zi (12 g NaCl) poate anula complet efectul antiproteinuric al IECA. Complianţa pacienţilor la restricţia de Na poate fi verificată prin dozarea natriurezei (de exemplu, 100 µmol N[illegible]n urina din 24 h = 6 g NaCl consumate în ziua respectivă).

Restricţia aportului de lichide. Consumul excesiv de lichide nu este benefic şi chiar poate creşte proteinuria şi rata de progresie a IRC.

Blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice (BCC-NDH), verapamilul şi diltiazemul, au efecte antiproteinurice şi, posibil, nefroprotectoare. Se recomandă folosirea preparatelor cu eliberare prelungită. Asocierea BCC-DH cu BCC-NDH are o bună eficacitate antihipertensivă şi poate fi folosită în cadrul unor regimuri plurimedicamentoase.

Terapia hipolipemiantă, în special cu *statine*, are efecte antiproteinurice, explicate probabil prin reducerea stresului oxidativ şi creşterea oxidului nitric la nivel glomerular.

Se recomandă folosirea unei doze maxime de la început (de exemplu, 40 mg simvastatină). În plus, scăderea colesterolemiei are beneficii cardiovasculare certe (probabil, fără prag inferior). Combinaţia IECA + statină potenţează efectul antiproteinuric.

Diureticele antialdosteronice, *spironolactona* şi *eplerenona*, în combinaţie cu IECA, reduc suplimentar proteinuria, dar cresc şi riscul de hiperkaliemie severă.

Oprirea fumatului ar putea scădea proteinuria şi progresia bolii renale.

Scăderea în greutate la pacienţii obezi ar putea fi benefică, ştiind că obezitatea se asociază cu proteinurie şi glomerulosclerozăfocală şi segmentară.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt, de regulă, de evitat la pacienţii cu boală renală cronică şi HTA. Totuşi, în SN severe, pot scădea proteinuria, cu efecte simptomatice favorabile.

Bibliografie

- Appel GB. Improved outcomes in nephrotic syndrome. *Clev Clin J Med* 2006 ; 73(2) : 161-167
- Cherchi M. Glomerular pathologies. In Rubin E & Farber JL, *Pathology*, 3rd ed., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999
- Dairou F. Lipid disorders and cardiovascular risk in nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13[suppl 4] : 30-33
- Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1999 ; 339(13) : 888-899
- Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 338(17) : 1202-1211
- Pichler RH, Shankland SJ. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005 ; 1-20
- Schnaper WH, Robson AM. Nephrotic syndrome : minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. In Schrier RW, ed., *Diseases of the kidney and urinary tract*, 7th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2001
- Touchard G, Goujon JM. Les glomerulopathies : étude histopathologique. Séminaire National de Néphrologie. Domaine de Belesbat 15-17 juin 2000 – CUEN
- Vinen CS, Oliveira DBG. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003 ; 79 : 206-213
- Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria : a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 3217–3232

4.2. Nefropatii glomerulare proliferative (glomerulonefrite)

4.2.1. *GN acută poststreptococică (GNAPS)*

Este asociată infecţiilor cu *streptococ beta-hemolitic grup A*, tipurile nefritigene (mai ales tipul 12). Localizarea infecţiei poate fi faringiană (în regiunile temperate) sau cutanată (în regiunile tropicale). Se întâlneşte predominant la *copii* între 2 şi 10 ani, dar au fost raportate cazuri şi la adulţi, în special, la tineri. Este mai frecventă la sexul masculin (raport B/F = 2/1) şi în ţările în curs de dezvoltare.

Patogeneza este imună. Zimogenul streptococic (exotoxina B) se depune la nivelul capilarelor glomerulare, unde induce activarea complementului pe cale alternă, fie direct, independent de Ac, fie după formarea de complexe imune Ag-Ac *in situ*. În plus, Ac antistreptococici pot reacţiona încrucişat cu Ag glomerulare.

Clinic, GNAPS debutează la 1-12 săptămâni (cel mai frecvent, la 2-3 săptămâni) de la infecţia streptococică şi se manifestă prin *sindrom nefritic acut*: edeme (iniţial localizate la faţă, pleoape, ulterior perimaleolare, pretibiale, chiar anasarcă), HTA (moderată, dar se poate complica la copii cu encefalopatie hipertensivă sau edem pulmonar acut), oligurie, proteinurie < 0,5-1 g/24 h, hematurie microscopică sau macroscopică (30%), cilindri hematici. În ser, *C3 şi CH50 sunt scăzute* (ca urmare a activării complementului pe cale alternă), dar C1q, C2 şi C4 sunt normale. Se regăsesc *Ac antistreptococici*, precum ASLO sau anti-DNA-aza B, în titru crescut. Uneori, pot să apară crioglobuline (de tip III).

Din punct de vedere anatomo-patologic, GNAPS este o *GN proliferativă difuză endocapilară*. În MO se observă un infiltrat celular difuz cu monocite, limfocite, neutrofile şi eozinofile în lumenul capilar şi proliferare celulară endotelială şi mezangială. În funcţie de localizarea complexelor imune, există trei tipuri de GNAPS: (1) cu depozite granulare fine de IgG şi C3 în mezangiu şi în pereţii capilarelor, subendotelial (30%) - formă întâlnită în faza precoce a bolii, (2) cu depozite granulare mari, neregulate (*humps*) de-a lungul anselor capilare, subepitelial (30%) şi (3) cu depozite mezangiale (40%). Un număr mic de cazuri (< 5%) asociază proliferare extracapilară (*crescents*).

Prognosticul este excelent în marea majoritate a cazurilor. Durata evoluţiei este, de obicei, 4-7 zile. În faza de rezoluţie a bolii poate apărea un sindrom nefrotic (20%) pasager. Vindecarea cu funcţie renală normală se produce în majoritatea cazurilor (95%), deşi anomalii urinare asimptomatice pot persista până la doi ani. Formele cu proliferare extracapilară evoluează cu insuficienţă renală rapid progresivă.

De regulă, PBR nu este necesară în GNAPS. Aceasta este indicată numai în caz de insuficienţă renală prelungită peste 2-4 săptămâni, sindrom nefrotic persistent peste 2-3 luni, hematurie macroscopică recidivantă şi lipsa normalizării C3 după 8 săptămâni.

Tratamentul GNAPS este *nespecific*. Corticosteroizii sunt indicaţi numai în cazurile rapid progresive. Prevenirea se bazează pe tratarea cu antibiotice (penicilină) a infecţiilor streptococice.

4.2.2. *GN din endocardita bacteriană*

Endocardita bacteriană (EB) poate fi subacută (cauzată, de obicei, de *Streptococcus viridans*) sau acută (produsă, cel mai frecvent, de *Staphylococcus aureus*). În studii necroptice, GN au fost evidenţiate în 25% din cazurile de EB subacută şi 40% din EB acută.

GN din EB este secundară depunerii de complexe imune la nivelul glomerulilor, complexe ce au în componenţă Ag bacteriene. Anatomo-patologic, se caracterizează prin infiltrate cu neutrofile şi monocite, proliferare endotelială şi mezangială şi depozite granulare de IgG, IgM şi C3 în mezangiu şi pe versantul extern (subepitelial) al capilarelor. Leziunile pot fi focale sau difuze. *Formele focale* se manifestă prin sindrom nefritic acut, cu proteinurie minimă şi insuficienţă renală uşoară, neprogresivă, sau anomalii urinare asimptomatice. *Forma difuză* are evoluţie mai severă, uneori cu sindrom nefrotic sau insuficienţă renală rapid progresivă. Hematuria este întotdeauna microscopică. În ser, C3 şi C4 sunt scăzute (70-90%), uneori apar crioglobuline (tip III).

Diagnosticul EB se bazează pe hemoculturi şi pe evidenţierea vegetaţiilor valvulare la examenul ecocardiografic. Tratamentul implică antibioterapie şi, eventual, protezare valvulară.

4.2.3. *GN asociate hepatitelor virale*

1. *GN asociată infecţiei cu virus hepatitic B* se întâlneşte în special la *copii* şi în zonele geografice cu hepatită B *endemică*. Afectarea glomerulară este mediată prin depozite de complexe imune ce conţin diverse Ag ale VHB (HBs, HBc, Hbe). Au fost descrise mai multe tipuri de GN asociate VHB, dintre care cele mai frecvente sunt forma *membranoasă* (cu depozite de CI subepiteliale) şi forma *membrano-proliferativă* (cu depozite subendoteliale), mai rar *nefropatie cu IgA*. În glomeruli se găsesc depozite de IgG, C3 şi Ag virale. În ser, C3 şi C4 sunt scăzute. Uneori, sunt implicate *crioglobuline* (tip II). În plus, hepatita cu VHB se poate complica cu *poliarterită nodoasă* (PAN) şi afectare vasculară renală secundară. GN membranoasă este mai des întâlnită la copii şi se manifestă, de obicei, cu sindrom nefrotic, dar se remite adesea spontan şi evoluează rareori spre IRC terminală. La adulţi apare mai frecvent forma membrano-proliferativă, iar prognosticul este mai nefavorabil decât la copil (20% progresează către IRC terminală). Tratamentul constă în *interferon-alfa-2b* şi medicamente antivirale (*lamivudina*).

2. *GN asociată infecţiei cu virus hepatitic C* apare la mulţi ani de la infecţia iniţială. Histologic, în majoritatea cazurilor, este vorba de o *GN membrano-proliferativă (GNMP) de tip I* secundară unei *crioglobulinemii mixte, de tip II*. (Peste 80% dintre cazurile de GNMP crioglobulinemică sunt asociate infecţiei cu VHC). În IF, se găsesc depozite imune de IgG, IgM (cu activitate de factor reumatoid) şi C3, subendoteliale şi mezangiale.

Mai rar, în hepatita cu VHC au fost descrise şi alte tipuri de afectare renală: GNMP non-crioglobulinemică, nefropatie membranoasă, nefropatie cu IgA, glomeruloscleroză focală şi segmentară, GN proliferativă endocapilară, GN fibrilară, vasculită necrozantă a vaselor mici intrarenale.

GNMP crioglobulinemică se poate manifesta prin *sindrom nefritic* (30%), *sindrom nefrotic* (20%) sau *anomalii urinare asimptomatice* (50%). Adesea apare *insuficienţă renală*, care poate avea o evoluţie indolentă sau progresivă.

La 80% dintre pacienţi, transaminazele serice sunt normale, iar istoricul de hepatită acută adesea lipseşte, în schimb, biopsia hepatică evidenţiază *ciroză* în 50% dintre cazuri. Semnele de *crioglobulinemie sistemică* (artralgii, purpură, astenie musculară, sindrom Raynaud) sunt observate la circa jumătate dintre cazuri. În ser se constată scăderea C3 şi C4 şi prezenţa factorului reumatoid. Ocazional, pot apărea manifestări de *vasculită sistemică* severă şi *insuficienţă renală rapid progresivă*.

Tratamentul cu *interferon alfa-2b* ± *ribavirină*, timp de 6-12 luni, duce la scăderea proteinuriei, dar nu şi a creatininemiei, iar după întreruperea tratamentului, de regulă, se constată recăderea infecţiei cu VHC şi a GN. Ribavirina singură se poate folosi la pacienţii cu intoleranţă la IFN, dar este contraindicată în cazurile cu insuficienţă renală (RFG < 50 ml/min).

În crioglobulinemia acută severă (cu vasculită, insuficienţă renală rapid progresivă şi/sau afectare neurologică), terapia cu interferon este iniţial contraindicată: în aceste cazuri, tratamentul se începe cu *imunosupresoare (corticoizi + ciclofosfamidă)* şi *plasmaferează*, iar interferonul se introduce abia după 2-4 luni. Corticoterapia asociată cu interferon poate ameliora pe termen scurt formele severe de GN, dar nu influenţează prognosticul pe termen lung. În plus, corticoterapia poate favoriza replicarea virală şi are numeroase efecte adverse care îi limitează utilizarea. În cazurile severe s-a mai încercat *rituximab* (un Ac monoclonal anti-CD20), cu rezultate imediate favorabile (scăderea nivelului crioglobulinelor serice şi ameliorarea vasculitei), dar beneficiile pe termen lung nu sunt clare.

4.2.4. *Alte GN postinfecţioase*

Numeroase *bacterii* au fost identificate la originea unor GN: *streptococi, stafilococi, pneumococ, enterobacteriacee, Neisseria meningitidis, Brucella, Salmonella, Yersinia, Legionella, Leptospira, Treponema pallidum, Rickettsia*. Sediul infecţiei primare poate fi extrem de variat (ORL, dentar, digestiv, urogenital etc.). Se întâlnesc mai frecvent la alcoolici şi diabetici. Histologic, se caracterizează prin proliferări endo- sau/şi extracapilare.

De asemenea, au fost descrise GN asociate unor infecţii *parazitare* cronice, în special tropicale: *Plasmodium, Schistosoma, Leishmania donovani, Tripanosoma brucei, Echinococcus granulosus* etc. Mecanismele patogenice nu sunt bine cunoscute. Formele histologice sunt GN membrano-proliferative (manifestate prin anomalii urinare asimptomatice sau sindrom nefritic) sau membranoase (de obicei, cu sindrom nefrotic).

4.2.5. *GN mezangio-proliferative*

Reprezintă un grup polimorf din punct de vedere clinic şi imunopatologic. Se pot manifesta prin SN, insuficienţă renală sau anomalii urinare asimptomatice. În IF, se pot întâlni depozite de IgA (nefropatia cu IgA), depozite izolate de IgG sau C3, depozite de IgM (nefropatia cu IgM), depozite de IgG şi C1q (nefropatia cu C1q) sau absenţa depozitelor imune.

Nefropatia cu C1q

Este o boală rară, ce se caracterizează prin depozite mezangiale de C1q, alături de IgG, IgM şi C3, în absenţa semnelor clinice sau serologice de lupus eritematos sistemic. Clinic, SN apare în 40-50% dintre cazuri, adesea însoţit de hematurie. Nivelul complementului seric este normal. În MO se pot observa o mare varietate de leziuni, de la GLM la GSFS sau GN mezangio-proliferativă. O formă de nefropatie cu C1q a fost descrisă şi la pacienţii cu HIV/SIDA (deosebită de HIVAN).

Cazurile cu SN persistent *evoluează progresiv spre IRC terminală* (50% la 5 ani). *Nu există tratament eficace*. La pacienţii cu anomalii urinare asimptomatice sunt posibile remisiuni spontane.

Nefropatia cu IgA (GN cu depozite mezangiale de IgA sau boala Berger)

Este o GN primitivă, caracterizată prin *depozite mezangiale de IgA*, asociate cu grade variabile de *proliferare mezangială şi expansiune a matricei mezangiale*.

Este *cea mai frecventă NG primitivă pe plan mondial* (20-30% dintre toate NG primitive cronice). Incidenţa geografică este variabilă: se întâlneşte mai des în Europa de Sud şi în Asia, mai rar în SUA. Predomină la sexul masculin (B/F = 2/1). Poate apărea la orice vârstă, dar vârful incidenţei se află în *decadele a 2-a şi a 3-a de viaţă*; este întâlnită rareori peste 50 de ani. De asemenea, este rară la rasa neagră.

Nefropatia cu IgA se poate manifesta clinic prin:

- *Episoade de hematurie macroscopică* (50-60%), de obicei, declanşate în contextul unor *infecţii respiratorii sau digestive*. (Spre deosebire de GNAPS, hematuria apare la < 48 de ore de la debutul infecţiei.) Se asociază cu proteinurie în cantitate mică. Este forma cea mai frecventă la bărbaţii tineri < 25 de ani.
- *Hematurie microscopică persistentă* (30%), asimptomatică, descoperită fortuit, cu ocazia unor examene medicale sistematice. Proteinuria este variabilă. Se întâlneşte mai frecvent > 25 de ani.
- *Sindrom nefritic acut* sau *sindrom nefrotic* (10%).

Hipertensiunea arterială este frecventă. Uneori poate lua o formă malignă.

Funcţia renală este, de obicei, normală în momentul diagnosticului. Rareori, boala debutează cu insuficienţă renală acută (< 5%), secundară unei hematurii masive (necroză tubulară acută) sau asocierii de *crescents*. Circa 10-20% dintre cazuri se prezintă cu insuficienţă renală cronică, ca urmare a unei evoluţii anterioare îndelungate, neglijate.

Explorările de laborator pot evidenţia: *IgA serice crescute* (> 50%), *complexe imune circulante cu IgA* (> 50%), *complement seric normal*, un factor reumatoid de tip IgA (80%), ANCA de tip IgA (uneori).

Puncţia-biopsie renală este indispensabilă pentru diagnostic. În MO se observă *hipercelularitate mezangială focală sau difuză, cu expansiunea matricei mezangiale*. La aceste leziuni se pot asocia: leziuni segmentare necrozante (rar), crescent-urilor (rar), fibroză interstiţială, atrofie tubulară, scleroză vasculară (în cazurile avansate). În IF se evidenţiază *depozite mezangiale de IgA şi C3* (C1q şi C4 sunt, de regulă, absente, ceea ce sugerează că activarea C de către IgA se face pe calea alternă); se adaugă foarte frecvent depozite de IgG şi IgM.

Patogeneza bolii este complexă; mecanismele implicate sunt multiple, variabile de la caz la caz.

Factori genetici sunt cu siguranţă implicaţi, deoarece au fost descrise cazuri familiale de nefropatie cu IgA, în care ar putea fi implicate mai multe mutaţii genetice.

Sistemul IgA. Moleculele de IgA monomerice se unesc prin punţi (lanţuri J), pentru a forma dimeri sau polimeri de IgA (pIgA). Marea majoritate a pIgA sunt produse de sistemul imun al mucoaselor şi sunt de două tipuri: IgA1 şi IgA2. Producţia lor este sub controlul celulelor T. O cantitate mică ajunge în circulaţie. Majoritatea IgA serice sunt IgA1 monomerice, provenite din măduva osoasă.

Natura şi originea IgA glomerulare. Majoritatea IgA mezangiale sunt de tip pIgA1, cu origine medulară. La pacienţii cu nefropatie cu IgA, producţia medulară de pIgA1 este crescută, iar producţia mucoasă este redusă. IgA serice sunt crescute la 50-60% dintre bolnavi.

Mecanismul depunerii mezangiale a IgA. Complexele imune cu IgA se pot forma în circulaţie sau intrarenal (*in situ*). S-a suspectat depunerea mezangială a unui Ag viral, bacterian sau de altă natură. Clearance-ul IgA ar putea fi redus în nefropatia cu IgA. S-a mai luat în considerare şi un mecanism fizico-chimic (neimun) care ar favoriza depunerea mezangială a pIgA1.

Glicozilarea anormală a IgA1. S-a demonstrat că în nefropatia cu IgA există o glicozilare anormală (deficit de galactozilare) a IgA1 şi că aceasta se poate asocia cu: scăderea clearance-ului IgA1 din circulaţie, o tendinţă la autoagregarea IgA şi la agregarea cu IgG şi o interacţiune directă IgA-matrice mezangială. Sursa acestor IgA1 anormale pare să fie măduva osoasă sau amigdalele palatine.

Mecanismele lezării mezangiale. Depunerea de IgA sau de complexe imune cu IgA duce la: a) activarea celulelor mezangiale prin intermediul unor receptori specifici pentru IgA şi b) activarea locală a complementului pe calea alternă. Rezultatele acestor fenomene sunt: stimularea proliferării celulelor mezangiale, creşterea activităţii secretorii a acestora (producţie de PDGF, TGF beta, TNF şi MIF) şi activarea consecutivă a celulelor tubulare.

Depozite mezangiale de IgA se pot întâlni şi în alte afecţiuni:

- *nefropatia lupică* – poate prezenta depozite importante de IgA, dar depozitele de IgG sunt totuşi predominante şi se asociază cu depozite de C1q; survine într-un context clinic şi serologic sugestiv de LES;

- *ciroza hepatică* – poate fi însoţită de depozite de IgA în 1/3 dintre cazuri, de obicei, asimptomatice;
- *enteropatia glutenică* – se asociază cu depozite glomerulare de IgA în 1/3 dintre cazuri (Ac antigliadină de tip IgA), de obicei, asimptomatice;
- *nefropatia secundară infecţiei cu HIV* – se caracterizează printr-o glomeruloscleroză focală, însoţită uneori de depozite de IgA;
- rar, depozite de IgA au fost raportate în boli ca: granulomatoza Wegener, sindromul Goodpasture, dermatita herpetiformă, unele spondilartrite seronegative, tuberculoza diseminată, boli inflamatorii cronice intestinale, deficitul de alfa-1-antitripsină, hipotiroidia etc.

Purpura Henoch-Schönlein (vezi capitolul referitor la vasculitele sistemice) este considerată *forma sistemică* a aceleiaşi entităţi patogenice ca şi nefropatia cu IgA.

Evoluţia nefropatiei cu IgA este prelungită şi adesea imprevizibilă. Remisiuni complete spontane sunt posibile în 5-30% dintre cazuri (mai frecvente la copii, mai rare la adulţi). Episoade recidivante de hematurie macroscopică, secundare unor infecţii, sunt relativ frecvente; unele se asociază cu insuficienţă renală acută reversibilă. Insuficienţa renală cronică terminală survine la 5-25% dintre pacienţi după 10 ani şi la 25-50% după 20 de ani de evoluţie a bolii.

Factori de prognostic nefavorabil sunt:

- clinico-biologici: sexul masculin, vârsta tânără la debutul bolii, hematuria microscopică persistentă, HTA (necontrolată), proteinuria > 1 g/zi, insuficienţa renală la debut, hiperuricemia;
- histologici: proliferarea difuză, *glomeruloscleroza avansată (> 50% dintre glomeruli), prezenţa crescent*-urile, *fibroza interstiţială*, leziunile arteriolare.

Tratamentul nefropatiei cu IgA rămâne controversat. Pacienţii fără factori de risc (cu funcţie renală normală, TA normală şi anomalii urinare minime) au o evoluţie benignă şi nu necesită tratament specific, ci doar supraveghere (majoritatea nefrologilor nici nu efectuează PBR la astfel de cazuri). Pe de altă parte, la pacienţii cu factori de risc de progresie (TAs > 130 mmHg, hematurie microscopică persistentă, proteinurie > 0,5 sau 1 g/zi şi/sau IRC la prezentare), se recomandă:

- *IECA şi/sau ARA II* sunt metodele terapeutice al căror beneficiu a fost cel mai clar demonstrat. Obiectivele sunt scăderea TA < 130/80 sau chiar < 125/75 mmHg şi a proteinuriei < 0,5 g/zi. Combinaţia IECA cu ARA II este superioară fiecăreia dintre cele două clase de medicamente, atât pentru scăderea TA, cât şi a proteinuriei. Asocierea unui diuretic thiazidic în doză mică poate creşte aceste efecte.
- *amigdalectomia* are beneficii discutabile, în absenţa unor studii randomizate, controlate;
- *corticoterapia* se indică la pacienţii cu proteinurie > 1 g/zi, precum şi la cei cu proteinurie < 1 g/zi, dar care progresează sub IECA sau ARA II. *Pozzi şi Locatelli* recomandă următoarea schemă: metilprednisolon i.v., 1 g/zi × 3 zile, la începutul

lunilor 1, 3 şi 5, plus prednison p.o. 0,5 mg/kg la două zile, timp de 6 luni. Acest tratament ameliorează prognosticul funcţional renal pe termen lung (5 ani);

• *terapia imunosupresivă*, cu ciclofosfamidă (sau azatioprină?, sau ciclosporină?) se recomandă la cazurile cu evoluţie *rapid progresivă* şi *crescents* la PBR, precum şi la cazurile rezistente la corticoizi. În formele crescentice severe se poate indica şi plasmafereză. Ciclofosfamida are efecte adverse severe, în special, toxicitate gonadală la tineri. Azatioprina, asociată cu prednison, ar putea limita evoluţia bolii severe, dar datele actuale sunt insuficiente în acest sens. Ciclosporina poate reduce proteinuria pe termen scurt, dar nu a demonstrat beneficii pe termen lung. Micofenolatul mofetil este încă în curs de evaluare.

• *uleiul de peşte* (ce conţine acizi graşi omega-3 polinesaturaţi, *Omacor*) a fost recomandat la pacienţii cu insuficienţă renală lent progresivă sau/şi proteinurie > 1 g/zi. Ar avea efecte antiinflamatorii, antiagregante şi vasodilatatoare, prin competiţie cu unii derivaţi ai acidului arahidonic. Totuşi, beneficiul acestui tratament este limitat.

Alte metode terapeutice (anticoagulante, antiagregante plachetare, danazolul, Ig i.v. etc.) nu au produs rezultate semnificative.

Analize recente ale studiilor terapeutice realizate până în prezent au condus la formularea următoarelor recomandări terapeutice, în funcţie de modul de prezentare clinică a bolii (Barratt şi Feehally, 2006 şi Locatelli *et al.*, 2006):

Tabelul 1. *Recomandări terapeutice în nefropatia cu IgA*

Prezentare clinică	Tratament
Hematurie macroscopică recidivantă cu funcţie renală normală	Fără tratament specific (nu se recomandă antibiotice ori amigdalectomie).
Proteinurie < 1 g/zi ± hematurie microscopică	Obiectivul este menţinerea TA < 130/80 (dacă proteinuria este ≤ 0,5 g/ zi) sau < 125/75 mmHg (dacă proteinuria este 0,6-0,9 g/zi), prin tratament (la nevoie) cu IECA sau ARA II.
Proteinurie > 1 g/zi ± hematurie microscopică Sau proteinurie < 1 g/zi, dar care creşte cu > 50% în 6 luni, sub tratamentul cu IECA sau ARA II	Tratament combinat IECA + ARA II şi corticosteroizi, timp de 6 luni („schema Pozzi"). Dacă se constată agravarea progresivă a funcţiei renale, se adaugă un agent citotoxic (ciclofosfamidă).
Insuficienţă renală acută Necroză tubulară acută Crescents (cu leziuni cronice minime sau absente) Tratament de inducţie (~ 8 săptămâni) Tratament de întreţinere	 Măsuri generale de susţinere Prednison 0,5-1 mg/kg/zi + Ciclofosfamidă p.o. 2 mg/kg/zi Prednison în doză descrescătoare + Azatioprină 2,5 mg/kg/zi

Transplantul renal şi recidiva nefropatiei cu IgA pe rinichiul transplantat. Nefropatia cu IgA recidivează frecvent: în 10-20% dintre cazuri după 3 ani şi în 30-40% după 5 ani de la transplant. Recidiva nu este împiedicată de regimurile imunosupresive antirejet clasice (cu ciclosporină, prednison şi azatioprină sau MMF). Poate determina pierderea grefonului după câţiva ani, dar uneori are doar expresie histologică, fără manifestări clinice.

4.2.6. *GN membrano-proliferative (GNMP)*

Reprezintă un grup de GN similare morfologic, dar distincte din punct de vedere patogenic. Se caracterizează prin *proliferare endocapilară şi îngroşarea MBG*.

GNMP de tip I (GN mezangio-capilară)

Se întâlneşte cel mai adesea la *copii mari* şi *adulţi tineri*, dar poate surveni la orice vârstă.

Patogeneza bolii este mediată prin *complexe imune*, depozitate în mezangiu şi în pereţii capilarelor glomerulare.

GNMP de tip I poate fi *primitivă* sau *secundară* unor *boli infecţioase* (*endocardita subacută*, *hepatitele virale*, *osteomielita*), *autoimune (crioglobulinemia mixtă)* sau *neoplazice*. Hepatita cronică cu VHC este responsabilă de 10% (în SUA) până la 60% (în Japonia) sau 80% (în Italia) din cazurile de GNMP tip I.

Din punct de vedere morfopatologic, leziunile sunt difuze şi globale. În MO, glomerulii sunt măriţi şi prezintă o *proliferare mezangială severă*, care determină un aspect de „hipersegmentare" (de unde numele de *GN lobulară*). Impregnarea argentică relevă *duplicarea MBG* (comparată uneori cu „şine de tramvai" sau „dublu contur"). În 20% dintre cazuri se poate asocia şi proliferare extracapilară. IF evidenţiază *depozite granulare de Ig şi C3 subendoteliale şi mezangiale*. În ME se poate observa că îngroşarea şi duplicarea MBG sunt consecinţa proliferării marcate a celulelor mezangiale, care se insinuează în zona subendotelială şi se asociază cu formarea unei noi MBG între aceste celule şi celulele endoteliale.

Clinic, GNMP de tip I se prezintă cu *sindrom nefrotic impur* (cel mai frecvent), *sindrom nefritic cronic* sau *anomalii urinare asimptomatice*. Uneori, apar cilindri hematici. În ser, se constată adesea *niveluri persistent scăzute ale C4*, ceea ce sugerează activarea complementului pe calea clasică.

Tratamentul GNMP de tip I primitive se bazează, în special, pe măsuri nespecifice de nefroprotecţie (controlul TA este foarte important). Pacienţii (indiferent de vârstă) cu proteinurie subnefrotică, hematurie microscopică şi funcţie renală normală trebuie supravegheaţi (control trimestrial) şi, eventual, trataţi cu IECA.

La copiii cu sindrom nefrotic sau insuficienţă renală incipientă, se indică *corticosteroizi* în doze mari: *prednison* 40 mg/m² la două zile, timp de cel puţin 6-12 luni.

La adulţi, steroizii sunt, în general, ineficace. Pe baza experienţei personale, în Clinica de Nefrologie Iaşi, noi recomandăm, totuşi, la pacienţii cu sindrom nefrotic

sau insuficienţă renală moderată, stabilă, un tratament „de probă" cu prednison 1 mg/kg/zi, timp de o lună. Dacă proteinuria scade cu ≥ 50%, se continuă corticoterapia ca în GSFS; în caz contrar, se opreşte. Se mai pot încerca *antiagregante plachetare* (care ar reduce proliferarea celulară): *aspirină* 325 mg/zi sau/şi *dipiridamol* 75-100 mg × 3/zi, timp de minimum 12 luni, dar eficacitatea acestui tratament este incertă. Mai recent, *micofenolatul mofetil*, în combinaţie cu steroizi, a dat rezultate bune pe termen scurt, în câteva cazuri raportate.

Pacienţii, copii sau adulţi, cu insuficienţă renală rapid progresivă sau cu deteriorare bruscă a funcţiei renale (mai ales dacă se asociază leziuni histologice de proliferare crescentică), necesită tratament cu corticosteroizi (metilprednisolon, urmat de prednison) şi ciclofosfamidă.

Evoluţia bolii este *lent progresivă*, remisiunile spontane sunt rare. *Factorii de prognostic negativ* sunt: vârsta tânără la debut, SN persistent, proliferarea extracapilară şi insuficienţa renală prezentă la data diagnosticului. Jumătate dintre pacienţi ajung la IRC terminală după 10 ani de evoluţie.

GNMP de tip II („boala depozitelor dense")

Este o boală rară, întâlnită, de regulă, la copii între 5 şi 15 ani.

Se caracterizează prin *depozite de complement în MBG şi în matricea mezangială*. Cauza este necunoscută, dar la > 80% dintre pacienţi se găseşte în ser un auto-Ac de tip IgG, numit *factorul 3 nefritic* (C3NeF), care stabilizează C3bBb, convertaza căii alterne a cascadei complementului, prelungind astfel activitatea sa biologică. Această activare sistemică, necontrolată a complementului constituie, probabil, baza fiziopatologică a bolii.

Anatomo-patologic, leziunile glomerulare sunt *difuze şi globale*. MO relevă adesea (dar nu constant) *îngroşarea MBG şi proliferare endocapilară*, asemănătoare GNMP de tip I. În IF se remarcă *depozite liniare de C3 în pereţii capilarelor, fără depozite de Ig*. În ME, aceste depozite apar ca o *bandă densă în centrul MBG* şi în matricea mezangială. Asemenea depozite se mai pot observa în MB tubulară şi în lamina elastica arteriolară. Uneori, ele pot apărea şi la nivel *ocular*, în membrana coriocapilară a lui Bruch, sub epiteliul retinian pigmentar, determinând, cu timpul, în 10% dintre cazuri, reducerea acuităţii vizuale şi a câmpului vizual.

Manifestările clinice sunt similare GNMP de tip I: *anomalii urinare asimptomatice, sindrom nefritic* sau *sindrom nefrotic impur*. *Scăderea C3* în ser este marcată şi aproape constantă, indicând activarea căii alterne. În afară de tulburările vizuale menţionate, GNMP de tip II se mai poate asocia cu *lipodistrofie parţială dobândită* (pierderea grăsimii subcutanate în jumătatea superioară a corpului), care precedă adesea cu mai mulţi ani apariţia nefropatiei.

Nu există tratament eficace. Corticosteroizii şi ciclosporina nu au dat rezultate, iar plasmafereza pare să aibă doar un beneficiu limitat. Evoluţia bolii este lent progresivă: ca şi în GNMP tip I, 50% dintre pacienţi ajung în 10 ani la IRC terminală.

Transplantul renal este urmat de recidiva bolii pe rinichiul transplantat în aproape 50% dintre cazuri, în ambele tipuri de GNMP (în trecut, se considera că rata recidivei este mult mai mare în tipul II).

4.2.7. *GN extracapilare (crescentice sau rapid progresive)*

GN extracapilare (GNEC) sunt NG caracterizate histologic prin necroză fibrinoidă şi proliferare intensă extracapilară în majoritatea glomerulilor, cu formarea de semiluni epiteliale (crescents) în spaţiul urinar. Aceste GN au, de regulă, o evoluţie rapidă spre insuficienţă renală cronică terminală, în câteva săptămâni sau luni (până la 2 ani) de la debut.

Epidemiologie. GNEC sunt boli rare (7 cazuri/100.000 locuitori/an). Se află la originea a 12% dintre cazurile de IRC terminală de cauză glomerulară. Sunt, în general, mai frecvente la vârstnici.

Patogeneză. Proliferarea extracapilară este consecinţa unei rupturi focale a MBG, care poate fi indusă de Ac anti-MBG, complexul de atac membranar C5-C9, PMN, macrofage sau limfocite T. Consecutiv acestei rupturi, elementele figurate sangvine migrează în spaţiul Bowman. Celulele care proliferează sunt, în primul rând, *celulele epiteliale parietale ale capsulei Bowman*, la care se adaugă celule inflamatorii (macrofage, limfocite T), pentru a forma *semiluni* (*crescents*, *croissants*). Macrofagele eliberează substanţe procoagulante (tromboplastina tisulară) şi citokine (IL1, TNF-alfa), care cresc permeabilitatea capilară şi stimulează expresia receptorilor de adeziune celulară. Rezultă formarea de trombină şi, apoi, de *fibrină*, care se depune în spaţiul Bowman şi în glomerul. În faza finală, procesul inflamator se stinge progresiv, fiind înlocuit de acumularea de matrice extracelulară şi fibroză, fenomene controlate de TGF-beta. Astfel, semilunile *celulare* devin *celulo-fibroase* şi, în final, *fibroase*.

Anatomie patologică. În MO, crescentul celular este format din celule epiteliale şi celule inflamatorii, dispuse pe cel puţin două straturi, şi poate ocupa o parte (crescent *parţial*) sau totalitatea spaţiului urinar (crescent *circumferenţial*). Glomerulul subiacent poate fi comprimat de această proliferare şi prezintă frecvent leziuni de *necroză fibrinoidă* ale anselor capilare. Prezenţa fibrinei este un marker al rupturii MBG şi al caracterului recent al crescentului. În evoluţie, celularitatea crescentului este înlocuită progresiv prin acumulare de fibre de colagen, ireversibile. În plus, MO poate furniza elemente sugestive pentru etiologia GNEC: necroze ale anselor capilare în vasculitele necrozante severe, granuloame epitelioide şi infiltrat limfocitar periglomerular în granulomatoza Wegener, depozite endocapilare în nefropatia lupică.

IF este indispensabilă pentru diagnosticul etiologic şi permite diferenţierea celor *trei tipuri principale de GNEC*:

Tipul I: cu Ac anti-MBG. Aceşti Ac sunt, de obicei, de tip IgG (mai rar, IgM sau IgA) şi sunt dirijaţi împotriva domeniului non-colagenic al lanţului a3 al colagenului IV (care se găseşte în structuri renale, pulmonare, oculare etc.).

Tipul II: cu complexe imune. Complexele imune fie provin din circulaţie (ca în LES), fie se formează *in situ* (de exemplu, în infecţii).

Tipul III: cu ANCA. Aceşti Ac (*anti-neutrophyl cytoplasmic antibodies*) pot induce activarea PMN, care eliberează consecutiv proteaze şi radicali liberi de oxigen, precum şi lezarea celulelor endoteliale. ANCA sunt, de obicei, de tip IgG, dirijaţi împotriva unor proteine conţinute în granulele PMN: c-ANCA (antiproteinază 3) şi p-ANCA (antimieloperoxidază).

Tabelul 2. *Tipurile principale de GNEC*

Tipul GNEC	IF	Glomeruli afectaţi (%)	Frecvenţa (%)	Vârsta pacienţilor (ani)
I. Ac anti-MBG	Depozite liniare de IgG de-a lungul MBG	75	10	20-40
II. Complexe imune	Depozite granulare de IgG endocapilare şi mezangiale	30	40	40-65
III. ANCA	Absenţa depozitelor imune	50	50	> 65

Din punct de vedere etiologic, GNEC pot fi:

A. Primitive:

- idiopatice (cu Ac anti-MBG, cu complexe imune sau cu ANCA);
- suprapuse peste alte GN primitive (membrano-proliferativă, membranoasă, nefropatie cu IgA etc.);

B. Secundare unor cauze extrarenale:

Tabelul 3. *Cauzele GNEC secundare*

Tipul GNEC	Patogeneza	GNEC secundare
I	**Ac anti-MBG**	Boala Goodpasture (cu hemoragii pulmonare)
II	**Complexe imune**	Boli infecţioase: infecţii streptococice, endocardită bacteriană, abcese viscerale, VHB, VHC etc. Boli autoimune sistemice: LES, purpura reumatoidă, crioglobulinemia mixtă Neoplazii: carcinoame (bronşic, vezică, prostată etc.), limfoame Medicamente: allopurinol, rifampicină, penicilină, hidralazină
III	**ANCA**	Vasculite cu ANCA: poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss

Tabloul clinic al GNEC este, tipic, cel al unei *GN rapid progresive* (*GNRP*). GNRP este definită, de obicei, prin dublarea creatininemiei, într-un interval mai mic de 3 luni.

Debutul poate fi *acut* (cu hematurie macroscopică, febră, cefalee, artralgii, tulburări digestive, oligurie sau edem pulmonar acut) ori *insidios* (cu astenie, subfebrilitate, edeme moderate). Perioada de stare se manifestă cu *oligurie* (până la anurie completă), uneori edeme (în jumătate dintre cazuri, discrete), iar TA este normală sau puţin crescută.

Examenul urinii relevă un *sindrom nefritic*, cu *proteinurie moderată* (1-2 g/zi, neselectivă, rareori SN), *hematurie, cilindri hematici*, hialini şi granuloşi, *leucociturie*. Se asociază un sindrom inflamator nespecific (CRP, VSH, fibrinogen crescute etc.), iar *serologia* permite diagnosticul tipului de GNEC: *Ac anti-MBG, complexe imune circulante* sau *ANCA*.

Tabelul 4. *Cauze de glomerulonefrită crescentică la 278 de pacienţi*

(*Heilmann*, 1987; *Keller*, 1989; *Ritz*, 1991; *Levy*, 1994; *Angangco*, 1994)	
▪ Idiopatică	21%
▪ Poliangeita microscopică	19%
▪ Sindrom Goodpasture	15%
▪ Granulomatoza Wegener	12%
▪ Purpura Henoch-Schönlein	9%
▪ Nespecificată	6%
▪ Suprapusă peste alte GN primitive	6%
▪ Nefropatie lupică	4%
▪ Crioglobulinemie, altele	4%

PBR este adesea necesară, pentru stabilirea diagnosticului de GNEC (crescents), a tipului patogenic (prin IF) şi a unor elemente de prognostic.

Hemoragiile pulmonare pot să apară în diverse circumstanţe etiologice: sindromul Goodpasture (cele mai severe), LES, micropoliangeita, boala Wegener, purpura reumatoidă, crioglobulinemii.

Funcţia renală este afectată, în majoritatea cazurilor, de la debut şi se deteriorează rapid, evoluând inexorabil spre IRC terminală, în absenţa tratamentului. Factorii de prognostic negativ, din punct de vedere renal, sunt: GNEC cu Ac anti-MBG, vârsta > 60 de ani, oliguria, funcţia renală alterată la momentul diagnosticului, crescents în > 75% dintre glomeruli, fibroza interstiţială şi atrofia tubulară.

Sindromul Goodpasture

Sindromul Goodpasture (SG) constă în triada *hemoragii alveolare difuze, glomerulonefrită crescentică* şi prezenţa în circulaţie a *Ac anti-MBG.*

Ac anti-MBG determină leziuni renale şi pulmonare, prin legarea lor de *Ag Goodpasture* din MB glomerulară şi, respectiv, din MB alveolară. Acest Ag se găseşte în domeniul non-colagenic al lanţului α3 al colagenului de tip IV. La nivel glomerular, Ac anti-MBG pot induce formarea de crescents fără participarea celulelor imune sau a complementului. Într-o treime dintre cazuri se asociază şi ANCA.

SG este o boală rară, reprezentând circa 10% dintre GN rapid progresive. Se întâlneşte în special la bărbaţi între 20 şi 30 de ani şi la femei între 60 şi 70 de ani.

Manifestările clinico-biologice cuprind:

- *semne generale*: febră, scădere ponderală, sindrom inflamator;
- *semne respiratorii*: tuse, hemoptizii, dispnee, infiltrate pulmonare bilaterale nodulare. Hemoragiile pulmonare masive pot duce la insuficienţă respiratorie acută şi anemie acută severă;
- *semne renale*: tabloul obişnuit este de GN rapid progresivă: edeme, hematurie, cilindri hematici, oligurie, proteinurie moderată. Insuficienţa renală, frecventă în momentul diagnosticului, poate evolua adesea foarte rapid;
- *Ac anti-MBG* pot fi identificaţi în ser prin RIA, ELISA sau IF indirectă. Uneori, coexistă şi ANCA.

Manifestările renale şi respiratorii coexistă în 60-80% dintre cazuri. În doar 20% dintre cazuri apare afectare renală izolată, iar sub 10% se prezintă cu semne exclusiv pulmonare.

La PBR, în IF se remarcă *depozite liniare de IgG şi C3 de-a lungul MBG.*

SG este o afecţiune deosebit de gravă, care, în lipsa tratamentului se asociază cu o mortalitate de peste 90% şi cu o supravieţuire medie de 4 luni.

Tratamentul de susţinere constă în hemodializă, oxigenoterapie, transfuzii de concentrat eritrocitar.

Tratamentul patogenic cuprinde *plasmafereza* şi terapia imunosupresoare, cu *corticosteroizi* şi *ciclofosfamidă*. Răspunsul terapeutic depinde de *precocitatea diagnosticului*: dacă boala este diagnosticată când creatininemia este > 7 mg/dl (sau pacientul necesită dializă), evoluţia este spre IRC terminală în majoritatea cazurilor; dimpotrivă, dacă tratamentul este iniţiat la o creatininemie < 2 mg/dl, evoluţia spre IRC terminală poate fi prevenită.

- *Plasmafereza* are rolul de a epura rapid Ac anti-MBG din circulaţie. Se fac schimburi plasmatice de 60 ml/kg (max. 4 l)/zi sau la două zile, timp de 14 zile sau până la dispariţia Ac anti-MBG. Interesul plasmaferezei este, în primul rând, de a controla hemoragiile pulmonare. Din punct de vedere al prognosticului renal, această metodă determină ameliorarea bolii la 85% dintre pacienţii cu funcţie renală iniţial normală, dar numai la 8% dintre cei cu creatinina > 7 mg/dl.

• *Corticoterapia* se face cu: *prednison* 1 mg/kg/zi (max. 60 mg/zi), scăzând apoi progresiv (în total 6 luni).

• *Ciclofosfamida se administrează p.o. în doză de 3 mg/kg/zi la pacienţii < 55 de ani şi 2 mg/kg/zi la cei > 55 de ani, timp de 3 luni. Dacă Ac anti-MBG persistă, tratamentul se prelungeşte până la dispariţia acestora.*

Acest tratament se asociază cu o rată de supravieţuire de 80% la 5 ani, dar IRC terminală survine la 30-50% dintre pacienţi. După transplantul renal, boala poate recidiva, rareori, pe rinichiul transplantat, cu consecinţe variabile asupra funcţiei grefonului.

Manifestările clinice, diagnosticul şi tratamentul *GNEC secundare asociate cu complexe imune* (din LES, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemie) şi cu *ANCA* (poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener) sunt discutate în capitolul referitor la bolile autoimune sistemice. GNEC primitive de tip II şi III se tratează similar cu vasculitele sistemice cu ANCA.

Bibliografie

- Ali A, Zein NN. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Clev Clin J Med* 2005; 72(11): 1005-1019
- Appel GB, Cook HT, Hageman G *et al*. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1392–1404
- Bandi L. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Postgrad Med* 2003; 113(2): 73-86
- Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69: 1934–1938
- Falk RJ, Glassock RJ. Glomerular, vascular and tubulointerstitial diseases. Nephrology Self-Assessment Program. The American Society of Nephrology, 2006; 5(6)
- Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1999; 339(13): 888-899
- Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999 (Suppl); 70: S41-6.
- Little MA, Pusey CD. Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. *J Nephrol* 2004; 17: 10-19
- Locatelli F, Pozzi C, Andrulli S. IgA nephritis: ACE inhibitors, steroids, both or neither? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3357-3361
- Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C. ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1224–1234
- Pichler RH, Shankland SJ. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005; 1-20
- Van Velthuysen, Florquin S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(1): 55-66
- Vinen CS, Oliveira DBG. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003; 79: 206-213

4.3. Nefropatii glomerulare neproliferative (glomerulopatii)

Aceste nefropatii glomerulare (NG) se manifestă, de regulă, prin *sindrom nefrotic* (SN), pur sau impur.

4.3.1. *Glomerulopatia cu leziuni minime (GLM)*

GLM constituie 90% dintre SN la copiii < 10 ani şi 15-25% din SN ale adultului. La copii, incidenţa maximă este la vârsta de 2 ani, iar raportul pe sexe este 2/1 în favoarea băieţilor. La adulţi, apare cel mai frecvent în jurul vârstei de 40 de ani, cu repartiţie egală pe sexe.

GLM este *primitivă* în aproape toate cazurile la copil şi în majoritatea cazurilor la adult. Există o predispoziţie genetică, asociată cu HLA DR7 şi DR8. Rar, poate fi *secundară* unui limfom Hodgkin, unor carcinoame, unor medicamente (AINS, litiu) sau unor alergene.

Baza fiziopatologică a GLM primitive se presupune a fi o *anomalie a limfocitelor T*, responsabile de eliberarea unei citokine (*hemopexina*), care determină leziuni ale epiteliului podocitar glomerular. Aceste leziuni se însoţesc cu diminuarea sintezei polianionului glomerular, ce duce la alterarea barierei electrostatice glomerulare şi la apariţia unei albuminurii severe.

La *examenul histologic în MO, glomerulii apar cu aspect normal* sau cu o discretă expansiune mezangială, iar în IF *nu se observă depozite imune* semnificative. Dimpotrivă, ME relevă *dispariţia* (ce dă impresia de *aglutinare* sau *fuzionare*) *a proceselor podocitare* (pedicele), membrana bazală glomerulară (MBG) fiind normală. Acest aspect de fuziune a pedicelelor nu este specific GLM, putând fi întâlnit în majoritatea NG cu SN sever.

Un examen în MO nu este suficient pentru a diagnostica GLM, deoarece glomeruli optic normali pot apărea şi în alte nefropatii: glomeruloscleroza focală şi segmentară şi nefropatia membranoasă la debut, glomerulonefrite mezangiale (din LES, boala Berger şi altele) cu leziuni optice minime, sindrom Alport sau nefropatii non-glomerulare.

Tabloul clinic al GLM este de *SN pur*, instalat brutal, cu edeme masive (până la anasarcă), hipoalbuminemie, hiperlipidemie, proteinurie severă (> 10 g/zi) şi sediment urinar normal (absenţa hematuriei). TA este, de obicei, normală, dar uneori poate fi uşor scăzută (la copii) sau uşor crescută (la adulţi). Funcţia renală este, de regulă, nealterată.

Sunt posibile *complicaţii* trombotice, infecţioase (pneumonii, peritonită primitivă la copii) şi osoase (osteoporoză). La vârstnici, cu nefropatii cronice vasculare, hipovolemia relativă, agravată de diuretice, poate induce o insuficienţă renală acută funcţională. Remisiuni spontane au fost descrise în 25% dintre cazuri. *Corticoterapia induce, în maximum 3 luni, remisiune completă la peste 90% dintre pacienţi* (*SN corticosensibil*). Evoluţia către IRC este cu totul excepţională.

La copii, dat fiind că aproape toate SN sunt determinate de GLM, biopsia renală nu este iniţial necesară. *Tratamentul* se începe cu *prednison* 60 mg/m²/zi (fără a depăşi 80 mg/zi) timp de o lună, apoi aceeaşi doză la două zile, două luni. Posologia se reduce

treptat cu 15 mg/m² la fiecare două săptămâni, astfel încât durata totală a tratamentului unui prim episod de SN este de 4-5 luni. Proteinuria dispare în maximum două luni la aproape toţi pacienţii. După episodul iniţial, evoluţia ulterioară poate fi cu:

- *vindecare definitivă* (30%), fără recidive;
- *recidive rare* (10-20%), care rămân corticosensibile şi se remit complet;
- *corticodependenţă* (50%), manifestată prin *recăderi frecvente* ce apar imediat după întreruperea tratamentului sau după scăderea posologiei sub un anumit prag (0,25-0,5 mg/kg/zi). În aceste cazuri, corticoterapia trebuie reluată cu doza iniţială, care este menţinută mai multe luni şi urmată de o reducere lentă, în decurs de 12-18 luni. Dacă apar efecte adverse semnificative ale corticoterapiei (obezitate, osteoporoză, tulburări psihice, întârziere în creştere) sau corticodependenţă persistentă, se recomandă ca alternative terapeutice, în ordinea preferinţei:
  - *levamisolul* – 2,5 mg/kg o dată la două zile, timp de 6 luni, fără a depăşi doza totală de 150 mg, permite diminuarea dozelor de corticoizi şi sporeşte rata remisiunilor; totuşi, după oprirea tratamentului, recidivele sunt aproape inevitabile (95% după 4 ani);
  - *agenţii alkilanţi*, *ciclofosfamida p.o.*, 2 mg/kg/zi, timp de 12 săptămâni, sau *clorambucilul* 0,2 mg/kg/zi, 8 săptămâni, pot induce remisiuni prelungite la o parte dintre copiii cu recidive frecvente şi corticodependenţi. Utilizarea lor este, însă, limitată de efectele adverse (în special, toxicitate medulară şi infecţii). Toxicitatea gonadică (mai ales la băieţi) poate fi minimalizată, dacă nu se depăşeşte doza totală de 200 mg/kg pentru ciclofosfamidă sau 10 mg/kg pentru clorambucil;
  - *ciclosporina*, 2-6 mg/kg/zi (doză ajustată pentru a obţine o concentraţie serică reziduală, C_0, între 100 şi 200 ng/ml sau/şi o concentraţie după 1-2 h de la administrare, C_1/C_2, între 600 şi 800 ng/ml), în 1-2 prize zilnice, în asociere cu doze mici de prednison permite obţinerea unei remisiuni complete la 85% dintre cazuri. Pe de altă parte, recidivele după întreruperea administrării sunt frecvente, iar folosirea îndelungată comportă risc crescut de nefrotoxicitate cronică. Durata optimă a terapiei nu este cunoscută;
  - *micofenolatul mofetil (MMF)* şi *mizoribina* au dat rezultate promiţătoare în unele studii retrospective, necontrolate. Ar putea fi utile atât în formele corticoid- cât şi ciclosporin-dependente.
- *corticorezistenţa*, adică *lipsa de răspuns după 2-4 luni de corticoterapie*, se întâlneşte foarte rar (6% dintre copii, 12% dintre adulţi). Impune efectuarea unei *biopsii renale*, pentru a se exclude o altă NG, în special, o glomeruloscleroză focală şi segmentară, GSFS (care ar necesita corticoterapie prelungită > 4 luni). Dacă este cu adevărat vorba despre o GLM corticorezistentă, există trei alternative terapeutice: (1) dozele mari de corticoizi, sub formă de *metilprednisolon i.v.*, eventual în asociere cu *agenţi alkilanţi*, pot induce remisiuni complete în jumătate dintre cazuri şi pot preveni evoluţia spre IRC; (2) *ciclosporina*, administrată timp de o lună, în asociere cu corticoizi în doze moderate, 6 luni, poate determina remisiune completă la 50% dintre copii; (3) *ciclosporina* urmată de *MMF* şi *ciclofosfamidă i.v.* în bolusuri lunare s-a dovedit eficace atât în GLM, cât şi în GSFS corticorezistentă.

La adult, conduita implică, înainte de toate, o *biopsie renală*. Dacă se stabileşte diagnosticul de GLM, opţiunile terapeutice sunt aceleaşi ca la copil, însă răspunsul la corticoterapie apare mai lent (în 25% dintre cazuri după 3-4 luni).

Doza iniţială de *prednison* este de *1 mg/kg/zi*, care se menţine 8-16 săptămâni sau până la obţinerea remisiunii, plus încă o săptămână. Apoi se trece la administrare discontinuă, 1 mg/kg la două zile, timp o lună, după care se reduce progresiv, pe parcursul mai multor luni.

Recidivele frecvente şi corticodependenţa se întâlnesc mai rar la adult decât la copil, iar în aceste cazuri se recurge la levamisol, agenţi alkilanţi sau ciclosporină, care permit obţinerea unei remisiuni complete la 75% dintre pacienţi. Azatioprina şi MMF sunt puţin eficace în GLM, spre deosebire de alte NG ale adultului.

4.3.2. *Glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS)*

Reprezintă un *grup heterogen* de NG, caracterizate prin leziuni de *scleroză sau/şi hialinoză* ce afectează iniţial numai o parte dintre glomeruli (leziuni *focale*) şi numai o regiune limitată a acestora (leziuni *segmentare*).

Incidenţa GSFS a crescut mult în ultimii ani, devenind astăzi cea mai frecventă NG cauzatoare de IRC terminală în SUA (înaintea nefropatiei cu IgA). La negrii americani, GSFS este de 4 ori mai prevalentă şi se prezintă mai frecvent cu SN şi corticorezistenţă decât la albi.

Pe baza unor elemente *histologice* şi *etiopatogenice*, GSFS se clasifică astfel:

Tabelul 1. *Clasificarea GSFS*

GSFS cu *hialinoză* (hialinoză segmentară şi focală, HSF), asociată lezării *podocitelor*	*Idiopatică*	• Primitivă; • În evoluţia altor NG podocitare: GLM, GN mezangiale;
	Ereditară (prin anomalii genetice moştenite ale unor proteine podocitare)	• Mutaţie a genei nefrinei: SN congenital de tip finlandez, cu transmitere autosomal recesivă; • Mutaţie a genei podocinei: GSFS cu transmitere autosomal recesivă; • Mutaţie a genei α-actininei-4: GSFS cu transmitere autosomal dominantă; • Alte gene: CD2AP, TRPC6, WT1; • GSFS asociată cu alte boli genetice (Charcot-Marie-Tooth).
	Secundară	• Infecţii: HIV, VHB, VHC, parvovirus B19; • Toxice: heroină, litiu, pamidronat, analgezice; • Neoplazii: limfoame, carcinoame, mielom; • Gamapatii monoclonale de semnificaţie incertă (MGUS).

GSFS cu hialinoză (HSF) asociată unei *adaptări nefronice*	*Reducţie nefronică*	• Congenitală: agenezia renală unilaterală, hipoplazia renală segmentară, oligomeganefronia; • Dobândită: – nefrectomie parţială pe rinichi unic, – rinichi transplantat de la copil la adult, – rinichiul controlateral unui rinichi cu stenoză a arterei renale, – nefropatii interstiţiale: nefropatia de reflux, nefropatia analgezică, – nefropatii glomerulare diverse, în stadii avansat, – nefropatii vasculare: preeclampsie, sindrom hemolitic şi uremic, nefroangioscleroză, ateroembolism, necroză corticală, – nefrită de iradiere, siclemie.
	Hiperperfuzie şi hiperfiltrare glomerulară, fără reducţie nefronică iniţială	• Diabet; • Obezitate morbidă; • Cardiopatii congenitale cianogene;
GSFS „cicatricială", fără hialinoză	Scleroza segmentară rezultă prin vindecarea unei leziuni inflamatorii prealabile (este o veritabilă cicatrice, cu depozite de colagen de tip I şi III)	

1. *HSF prin lezarea primară a podocitelor*

1.1. *HSF idiopatică* reprezintă majoritatea GSFS şi se află la originea aproximativ 35% dintre SN idiopatice ale adultului şi 15% dintre cele ale copilului. Este mai frecventă la negri, la care constituie peste 50% dintre toate SN. Etiopatogeneza sa este necunoscută, dar se presupune implicarea unor factori precum: *o proteină nefrotoxică circulantă*, *infecţii virale* sau *mutaţii genetice dobândite ale unor proteine podocitare*.

Ipoteza existenţei unui *factor circulant de permeabilitate glomerulară*, încă neidentificat, este sugerată, printre altele, de constatarea că serul pacienţilor cu GSFS primitivă provoacă creşterea permeabilităţii glomerulare *in vitro* şi albuminurie la animale de experienţă, precum şi de incidenţa mare a recidivei HSF pe rinichiul transplantat.

Implicarea unei *infecţii virale* este posibilă, având în vedere că a fost deja demonstrată existenţa unor HSF asociate infecţiilor cu HIV, B19 sau virusuri hepatitice.

În HSF idiopatică s-a constatat *dispariţia unor markeri podocitari* (precum podocalixina, sinaptopodina, receptorul pentru C3b şi proteina glomerulară epitelială

GLEPP-1). Dată fiind existenţa unor forme ereditare de HSF, în care sunt implicate mutaţii genetice ale altor proteine podocitare, precum nefrina, podocina sau alfa-actinina-4, se speculează că şi unele cazuri de HSF idiopatică dobândită ar putea fi explicate prin *mutaţii genetice dobândite ale unor proteine podocitare*.

În unele cazuri de GLM corticorezistente, practicarea unei noi biopsii renale relevă o HSF. În asemenea situaţii, este discutabil dacă această HSF a survenit cu adevărat în evoluţia GLM (GLM şi HSF fiind, astfel, două stadii în evoluţia unei entităţi unice: „boala podocitelor") sau dacă, de fapt, HSF era prezentă de la început, dar a fost trecută cu vederea la prima biopsie renală (lucru posibil, având în vedere caracterul focal al HSF şi localizarea sa iniţială doar la glomerulii profunzi, juxtamedulari).

1.2. *HSF ereditare* rezultă din mutaţii ale genelor ce codifică proteinele podocitare.

Până în prezent, au fost identificate şi caracterizate structura şi funcţiile mai multor proteine podocitare. Epiteliul podocitar, care reprezintă principala barieră mecanică situată pe versantul extern al MBG, conţine o reţea complexă de proteine membranare: nefrina, podocina şi CD2AP. Acestea transmit semnale către citoscheletul podocitar, bogat în actină, a cărui activitate este reglată de o proteină ce se leagă de actină: α-actinina-4. Anomalii ale oricăreia dintre aceste proteine pot afecta funcţia podocitelor, determinând apariţia unui SN.

1.3. În *HSF secundare*, leziunile podocitare sunt provocate de agresiuni infecţioase, toxice sau paraneoplazice.

HSF este leziunea principală întâlnită în *nefropatia asociată infecţiei cu HIV* (*HIVAN*). Această nefropatie reprezintă a treia cauză de IRC terminală la negrii americani între 20 şi 64 de ani. Virusul HIV a fost identificat în celulele renale, glomerulare şi tubulare ale pacienţilor infectaţi, dar rolul său exact în patogeneza HIVAN rămâne neclar.

Intoxicaţia cu heroină este asociată cu apariţia unei HSF (*nefropatia la heroină*), chiar şi la pacienţii HIV-negativi. Se întâlneşte predominant la negri şi ar putea fi, de fapt, secundară nefrotoxicităţii unor impurităţi din heroină. În ultimii ani, această afecţiune se observă din ce în ce mai rar, fie datorită purificării superioare a heroinei, fie mortalităţii precoce a heroinomanilor infectaţi cu HIV.

Indiferent de cauză, se consideră actualmente că *podocitul* este celula crucială în HSF. Dezvoltarea glomerulosclerozei a fost asociată cu dediferenţierea şi proliferarea anarhică, ori cu pierderea sau rarefierea acestor celule.

2. *HSF asociată unei adaptări nefronice*

În situaţiile în care numărul total al nefronilor este mult redus (reducţie nefronică congenitală sau dobândită), *hipertensiunea*, *hiperfiltrarea* şi *hipertrofia compensatorie la nivelul nefronilor restanţi* antrenează, în modele experimentale, leziuni de HSF. Acest mecanism este probabil implicat şi în apariţia HSF în cursul unor afecţiuni precum nefropatia de reflux sau nefroangioscleroza benignă. Pierderea a cel puţin 75% din masa renală, după nefrectomii parţiale (pentru tumori maligne) pe

rinichi unic, a fost urmată de proteinurie şi evoluţie către insuficienţă renală. Dimpotrivă, pierderea a numai 50% din masa renală nu pare să aibă consecinţe negative, după cum o demonstrează evoluţia donatorilor vii de grefă renală. (Apariţia unor cazuri de HSF la pacienţi cu agenezie renală unilaterală se explică, probabil, prin prezenţa simultană a unor leziuni malformative pe rinichiul unic.)

Asocierea dintre obezitate şi HSF este cunoscută de mulţi ani. Mecanismele patogenice includ *modificări hemodinamice* glomerulare asemănătoare celor întâlnite în diabetul zaharat: *dilatarea arteriolei aferente*, *hiperperfuzie*, *hipertensiune* şi *hiperfiltrare glomerulară*. În obezitatea asociată cu sindrom metabolic, pot interveni şi alţi factori, precum nefroangioscleroza hipertensivă sau toxicitatea glomerulară a lipiduriei, a hiperinsulinemiei sau a excesului de acizi graşi liberi intracelulari.

3. *GSFS cicatriciale*

Aceste GSFS *nu se însoţesc cu leziuni de hialinoză*; ele corespund unei faze de *reparare conjunctivă* a leziunilor inflamatorii asociate unor glomerulonefrite difuze (nefropatie lupică, nefropatie cu IgA, vasculite etc.). Leziunile segmentare sunt reprezentate de ţesut cicatricial, compus din colagen de tip I şi III.

Examenul histologic în MO arată prezenţa în unele anse capilare (leziuni *segmentare*) ai unor glomeruli (leziuni *focale*) a unei *scleroze* şi a unei colabări a mezangiului, cu uşoară proliferare a celulelor mezangiale şi ocluzia parţială a lumenului capilar de către un depozit de *substanţă hialină* PAS+. La contactul cu aceste leziuni segmentare, celulele epiteliale, adesea hipertrofiate şi vacuolizate, se pot detaşa de membrana bazală. Hialinoza se localizează mai frecvent la polul vascular, dar poate fi dispusă şi periferic. Când se situează la polul tubular, leziunile aderă la capsula Bowman, realizând *sinechii* floculo-capsulare.

Intrarenal, HSF *se localizează iniţial la glomerulii profunzi*, juxtamedulari, apoi se extinde la cei superficiali. Leziunile glomerulare se asociază adesea cu leziuni tubulointerstiţiale focale (atrofie tubulară, fibroză interstiţială).

De regulă, în IF *nu se evidenţiază depozite imune*; rareori, în zonele de scleroză pot să apară câteva depozite de IgM şi complement (C3, uneori C4 şi C1q), captate pasiv. În ME, în zonele de scleroză (mai puţin, şi în zone aparent normale) se constată *fuziunea difuză a proceselor podocitare*, similară celei descrise în GLM.

Au fost descrise *5 forme histologice* de GSFS (vezi tabelul 2).

Forma colabantă este caracteristică HIVAN, dar se întâlneşte şi în HSF idiopatică, în special la negri. Evoluează mai frecvent cu SN şi cu insuficienţă renală, ce poate progresa relativ rapid către stadiul terminal. Forma celulară are, de asemenea, o evoluţie mai severă decât forma GSFS (fără altă precizare), în timp ce forma apicală are un prognostic relativ bun şi se aseamănă clinic cu GLM. Varianta perihilară este mai frecventă la adult şi în cazurile asociate cu adaptare nefronică şi are prognostic variabil.

Tabelul 2. *Clasificarea histologică GSFS (HSF)*

Forma	Criterii de includere	Criterii de excludere
1. GSFS (fără altă precizare)	Expansiune segmentară a matricei mezangiale, ce obliterează lumenele capilare, în ≥ 1 glomerul	Se exclud formele 2-5
2. Perihilară	Hialinoză perihilară, cu sau fără scleroză, în ≥ 1 glomerul	Se exclud formele 3-5
3. Celulară	Hipercelularitate endocapilară segmentară, ce obliterează lumenele capilare, cu sau fără celule spumoase sau karyorrhexis, în ≥ 1 glomerul	Se exclud formele 4-5
4. Apicală	Leziune segmentară ce afectează polul tubular, în ≥ 1 glomerul	Se exclude forma 5
5. Colabantă	Colabare segmentară sau globală asociată cu hipertrofia şi hiperplazia podocitelor supraiacente, în ≥ 1 glomerul	–

Din punct de vedere *clinic*, *HSF asociată cu leziune podocitară se manifestă, de regulă, prin SN* (90% dintre cazuri la copii, 70% la adult), pe când *HSF prin reducţie nefronică evoluează, de obicei, fără SN*. La adulţi, *HTA* şi *hematuria* sunt prezente la debut în 50%, iar *IRC* în 30% dintre cazuri. De regulă, cilindruria lipseşte. Nu există teste de laborator specifice pentru diagnosticul de HSF idiopatică, dar anumite explorări specifice (de exemplu, pentru HIV) sunt utile pentru diagnosticul unor HSF secundare.

Posibilităţile evolutive ale HSF sunt următoarele:

- remisiune spontană (5-8%);
- insuficienţă renală rapid progresivă (10-15%);
- insuficienţă renală lent progresivă (40-60%);
- proteinurie persistentă (20-30%).

Factorii de prognostic negativ sunt:

- sexul masculin;
- rasa neagră;
- severitatea proteinuriei (supravieţuirea renală la 10 ani este de 30-50%, dacă există SN, faţă de 90% în absenţa SN la debut);
- afectarea tubulară;
- insuficienţa renală iniţială.

Tratamentul HSF secundare adaptării nefronice constă, în primul rând, în controlul TA, utilizând IECA sau ARA II sau a unei combinaţii între acestea.

Dimpotrivă, *tratamentul HSF idiopatice* implică agenţi imunosupresori, după scheme similare celor utilizate în GLM.

• *Corticoterapia* (prednison 1 mg/kg/zi sau 2 mg/kg/2 zile) induce *remisiune completă la aproximativ jumătate dintre cazuri* la pacienţii de rasă albă, dacă tratamentul este prelungit *peste 6 luni*. La negri, corticoterapia este adesea ineficientă şi se însoţeşte frecvent de efecte adverse (obezitate, diabet).

• În caz de *recăderi frecvente sau corticodependenţă*, *ciclofosfamida* (2 mg/kg/zi p.o.) antrenează o remisiune completă sau parţială în 75% dintre cazuri. Tratamentele prelungite > 12 luni, ce folosesc alternativ ciclofosfamidă, azatioprină sau clorambucil, determină remisiune completă la 60% dintre pacienţi.

• *Cazurile corticorezistente* de la început au indicaţie de tratament cu *ciclosporină* (5 mg/kg/zi), timp de 6 luni, care induce remisiune completă sau parţială la 60% dintre cazuri. Răspunsul la tratament se poate constata chiar după 3 săptămâni, dar recăderile sunt frecvente după oprirea ciclosporinei (60%). Tratamentele cu doze mari prezintă risc de nefrotoxicitate, HTA şi alte efecte adverse (hipertrofie gingivală, hipertricoză). Unele studii sugerează un efect benefic al menţinerii unei doze foarte mici de ciclosporină timp de 1-2 ani (25-50 mg/zi). Date preliminare indică un efect posibil favorabil pentru tacrolimus şi pentru micofenolatul mofetil.

După transplant renal, HSF recidivează în 30-50% dintre cazuri, fiind cea mai frecventă cauză glomerulară de pierdere a grefonului renal. *Plasmafereza* sau *imunoabsorbţia* au fost utilizate în tratamentul recăderilor precoce ale HSF posttransplant, având ca obiectiv epurarea ipoteticului factor circulant de permeabilitate glomerulară. Prin aceste metode s-a obţinut scăderea sau chiar dispariţia completă a proteinuriei, dar de scurtă durată.

4.3.3. *Nefropatia membranoasă*

Nefropatia membranoasă (numită şi nefropatie sau glomerulopatie extramembranoasă, GEM) este *cauza cea mai frecventă de SN la adult* în ţările occidentale: 20-40% dintre cazuri. Survine, cel mai adesea, în jurul vârstei de *30-40 de ani*.

Din punct de vedere *etiologic*, GEM poate fi:

- *primitivă* (78%);
- *secundară* (22%);
- *medicamente* (8%): săruri de aur, D-penicillamină, (excepţional AINS, captopril);
- *neoplazii* (7%): cancer pulmonar, cancere digestive (colon/rect, esofag, stomac), hemopatii maligne, altele (sân, rinichi, prostată etc.);
- *boli autoimune* (4%): LES, (mai rar tiroidită autoimună, sarcoidoză...);
- *infecţii* (3%): filarioză, hepatită B, lues etc.

Având în vedere această diversitate de cauze posibile, *bilanţul etiologic* al unei GEM trebuie să cuprindă:

- *anamneza şi examenul fizic*: tabagism, consum de medicamente, antecedente familiale, călătorii în ţări cu boli infecţioase endemice, semne generale (neoplazii?, LES?).

- *explorări paraclinice sistematice*: hemoleucograma, serologii hepatită virală, lues, Ac antinucleari, complement seric, radiografie toracică, test pentru hemoragii oculte în scaun, ecografie abdominală şi renală.
- *alte explorări* (în funcţie de context): endoscopie digestivă superioară sau/şi colonoscopie (dacă sunt prezente hemoragii digestive oculte sau tulburări digestive la un pacient > 50 de ani sau antecedente familiale de cancer digestiv), mamografie (dacă există antecedente familiale de cancer de sân), antigen specific prostatic (PSA) peste 45 de ani, antigen carcino-embrionar (CEA), examen parazitologic (la călători sau imigranţi), consultaţii specializate.

Histologic, leziunea caracteristică în MO este *îngroşarea difuză şi globală a MBG, fără proliferări celulare* asociate. Impregnaţia argentică arată prezenţa unor *prelungiri (spiculi) ale MBG*, situate pe versantul său extern şi perpendiculare pe aceasta. În IF, *de-a lungul MBG, între aceste prelungiri, se evidenţiază depozite fin granulare* de IgG şi, adesea, de C3. (Localizarea depozitelor pe versantul extern, subepitelial al MBG explică denumirea de „glomerulopatie *extramembranoasă*".) ME confirmă aceste aspecte. Se pot distinge trei stadii evolutive ale bolii:

- *stadiul 1*: în MO, peretele capilar este aproape normal, spiculii sunt rari, diagnosticul se bazează pe IF (şi ME);
- *stadiul 2*: leziuni evidente în MO – MBG îngroşată difuz, cu spiculi proeminenţi;
- *stadiul 3*: MBG este foarte îngroşată, iar depozitele imune sunt încorporate în MBG; impregnaţia argentică arată un aspect „perforat" sau de „lanţ" al MBG.

Clinic, GEM se manifestă în 80% dintre cazuri prin *SN*, instalat progresiv, adesea sever. La 20% dintre pacienţi, există doar o proteinurie neselectivă, izolată. O hematurie microscopică poate fi observată la 1/3 dintre pacienţi. Dislipidemia este mai puţin severă decât în GLM. *Nivelul complementului seric este normal*. La data diagnosticului, *HTA* şi *insuficienţa renală sunt rareori prezente*. Se asociază frecvent cu *complicaţii trombo-embolice* (tromboza venei renale) şi *cardiovasculare*.

Patogeneza GEM primitive. Depozitele imune sunt consecinţa legării unor auto-Ac de tip IgG de un Ag (necunoscut) din membrana celulelor epiteliale. Aceste *complexe imune formate in situ* activează complementul, cu formarea „complexului de atac membranar" *C5b-9*, care este transportat prin celulele epiteliale în spaţiul urinar. Acest complex alterează MBG şi stimulează producţia de factori de creştere (TGF) de către celulele epiteliale viscerale, care vor induce, la rândul lor, o sinteză crescută de matrice extracelulară, sub forma „spiculilor" menţionaţi mai sus.

În timp ce în GEM primitivă depozitele imune sunt situate exclusiv subepitelial, în GEM secundare (de exemplu, în LES), astfel de depozite apar şi în mezangiu şi în spaţiul subendotelial (deoarece complexele imune provin din circulaţie).

Evoluţia spontană a GEM primitive este variabilă. După 5 ani, se poate constata:

- remisiune completă (proteinurie < 0,3 g/zi): 5-20%;
- remisiune parţială (proteinurie 0,3-3,5 g/zi): 25-40%;

- persistenţa SN: 30%;
- IRC: 15% (35% după 10 ani, 40% după 15 ani).

Factorii de prognostic favorabil sunt:

- debutul bolii în copilărie;
- sexul feminin;
- funcţia renală stabilă timp de 3 ani;
- absenţa sclerozei glomerulare şi a leziunilor tubulointerstiţiale.

Factorii de prognostic negativ sunt:

- vârsta > 50 de ani;
- sexul masculin;
- SN sever (proteinurie > 10 g/zi), cu hiperlipidemie;
- HTA;
- insuficienţa renală la debutul bolii;
- leziunile tubulare, interstiţiale, vasculare şi/sau GSFS asociate;
- excreţia urinară crescută de β2-microglobulină şi de IgG.

(Stadiul histologic al GEM *nu* influenţează prognosticul.)

Persistenţa proteinuriei este un factor de risc pentru progresia ulterioară a nefropatiei. *D. Cattran* a elaborat un *model de regresie logistică pentru predicţia riscului de progresie în GEM primitivă* (*Kidney Int*, 1997):

$$X = 1{,}26 + (0{,}3 \times PP) - (0{,}3 \times \Delta Ccr) - (0{,}05 \times Ccr_i)$$

- PP = nivelul proteinuriei persistente (g/24 h); valoarea utilizată este cea mai mică observată în decurs de 6 luni;
- ΔCcr = variaţia *clearance*-ului creatininei în decursul perioadei de observaţie a proteinuriei (6 luni), în ml/min/lună;
- Ccr_i = *clearance*-ul iniţial al creatininei (la începutul perioadei de observaţie), în ml/min.

Se foloseşte X pentru a calcula probabilitatea de progresie (R), astfel:

$$R = \frac{e^X}{(1+e^X)}$$

Supravieţuirea pacienţilor cu GEM este comparabilă cu cea a indivizilor normali de aceeaşi vârstă, dar calitatea vieţii este, totuşi, mai redusă, din cauza simptomelor şi a complicaţiilor bolii.

Tratament. Dat fiind că un număr considerabil de pacienţi cu GEM primitivă evoluează spontan spre remisiune, decizia administrării sau nu a unei terapii imunosupresoare trebuie să ţină seama de *stratificarea pacienţilor în funcţie de gradul de risc* de progresie către IRC în următorii 5 ani.

Pacienţii cu risc redus se definesc prin *funcţie renală normală şi proteinurie ≤ 4 g/24 h* menţinute de-a lungul a 6 luni de observaţie. Aceşti pacienţi au un prognostic excelent şi nu necesită decât *tratament conservator*: antiproteinuric, antihipertensiv, cu IECA şi/sau ARA II (vezi tratamentul nefroprotector nespecific al NG).

Pacienţii cu risc mediu se caracterizează prin *funcţie renală normală şi proteinurie între 4 şi 8 g/24 h*, persistente timp de 6 luni, în ciuda unui tratament conservator maximal. La acest grup de pacienţi se recomandă un tratament imunosupresor, ce cuprinde *corticosteroizi şi agenţi citotoxici administraţi alternativ, timp de 6 luni* (regimul *Ponticelli*), astfel:

- *lunile 1, 3 şi 5*: metilprednisolon i.v. 1 g/zi × 3 zile, apoi prednison p.o. 0,5 mg/kg/zi;
- *lunile 2, 4 şi 6*: ciclofosfamidă p.o. 2,5 mg/kg/zi. (În loc de ciclofosfamidă, s-a utilizat iniţial clorambucilul, cu rezultate similare, dar efecte adverse mai numeroase.)

Mai recent, a fost introdusă o schemă diferită, dar bazată pe aceleaşi medicamente: ciclofosfamidă p.o. 1,5-2 mg/kg/zi, 12 luni, plus steroizi (metilprednisolon i.v. 1 g/zi × 3 zile, în lunile 1, 3 şi 5 şi prednison p.o. 0,5 mg/kg/2 zile, 6 luni). Acest tratament a permis ameliorarea semnificativă a ratei remisiunilor complete şi parţiale şi stabilizarea funcţiei renale timp de 7 ani, dar cu o rată mare de recăderi (32%) şi efecte adverse severe, în special legate de infecţii şi depresie medulară (66%).

Ciclosporina, administrată în doză de 3-4 mg/kg/zi, timp de 6 luni, este o alternativă eficace, fiind asociată cu obţinerea remisiunii complete sau parţiale la 70% dintre pacienţi, dar cu o rată a recăderilor de 30-40% în următorii 2 ani după încheierea tratamentului. La pacienţii la care se obţine doar remisiune parţială, se recomandă o terapie mai prelungită (cu doze mai mici) de ciclosporină.

Recăderile (definite ca reapariţia unei proteinurii > 3,5 g/zi după obţinerea unei remisiuni complete sau parţiale) răspund bine la tratament, fie că se folosesc aceiaşi agenţi ca şi pentru episodul iniţial, fie că se foloseşte un tratament alternativ (ciclosporină în loc de steroizi/ciclofosfamidă şi viceversa).

Corticoizii singuri *nu* sunt utili, nici pentru reducerea proteinuriei, nici pentru prezervarea funcţiei renale pe termen lung. În schimb, un *analog sintetic de ACTH* (tetracosactide) a demonstrat o eficienţă superioară regimului Ponticelli, într-un mic studiu foarte recent.

Pacienţii cu risc înalt se definesc prin *deteriorarea progresivă a funcţiei renale* şi/sau *proteinuriei > 8 g/24 h*, în decursul a 6 luni de urmărire. Acest grup reprezintă doar 10-15 % din totalul pacienţilor cu GEM idiopatică.

La astfel de cazuri, *ciclosporina* poate reduce rata de progresie a IRC. Alternativ, se pot folosi *ciclofosfamida + steroizi* (ca mai sus).

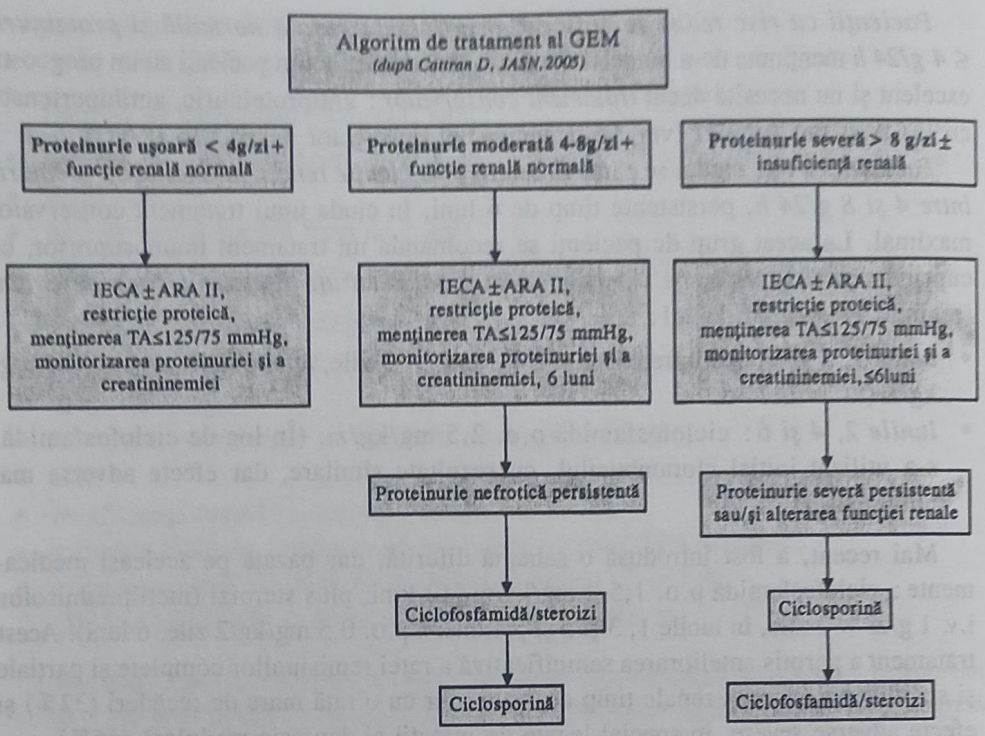


Figura 1. *Algoritm de tratament al GEM*

Alte tratamente

Micofenolatul de mofetil, inhibitor al sintezei purinelor, a fost studiat pe loturi mici de pacienţi, poate reduce proteinuria la aproape jumătate dintre cazuri. Spre deosebire de ciclosporină, nu este nefrotoxic, iar efectul mielodepresiv este mult mai redus decât pentru ciclofosfamidă. În schimb, poate produce tulburări digestive.

Rituximab, un anticorp monoclonal anti-CD20, a fost recent testat pe câţiva pacienţi cu GEM, obţinându-se scăderea proteinuriei.

O *agravare bruscă* a proteinuriei sau a funcţiei renale la un pacient cu GEM poate ridica suspiciunea unei complicaţii, precum tromboză de venă renală, nefrită interstiţială medicamentoasă (indusă de diuretice) sau dezvoltarea unei proliferări extracapilare (crescents).

Bibliografie

- Cattran DC. Management of membranous nephropathy : when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1188–1194
- Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001 ; 59(5) : 1983-1994
- D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003 ; 23 : 117-134

- Falk RJ, Glassock RJ. Glomerular, vascular and tubulointerstitial diseases. *Nephrology Self-Assessment Program*. The American Society of Nephrology, 2006 ; 5(6)
- Glassock RJ. Diagnosis and natural course or membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003 ; 23(4) : 324-332
- Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 245-248
- Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 (suppl 3) : 68-73
- Lin J. Focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Rounds* 2006 ; 4(5)
- Malick N. Secondary focal glomerulosclerosis not due to HIV. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 (Suppl 6) : vi64–vi67
- Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy : a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 385-401
- Pichler RH, Shankland SJ. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005 ; 1-20
- Ponticelli C, Passerini P. Treatment of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 (suppl 5) : 8-10
- Schnaper WH, Robson AM. Nephrotic syndrome : minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. In Schrier RW (ed.), *Diseases of the kidney and urinary tract*, 7th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2001

Capitolul 5

Nefropatia diabetică

Liviu Segall, Adrian Covic

5.1. Definiţie. Epidemiologie

Nefropatia diabetică (ND) este o boală renală cronică, progresivă, care apare la aproximativ 1/3 dintre pacienţii cu diabet zaharat (DZ). Substratul histologic caracteristic este glomeruloscleroza diabetică. Clinic se manifestă prin proteinurie, HTA şi reducerea progresivă a funcţiei renale.

ND este *prima cauză de insuficienţă renală cronică terminală* (IRCT) în ţările occidentale, constituind 30-40% dintre cazurile incluse în programele de terapie de substituţie renală. Dintre acestea, 70-90% au DZ de tip 2.

În ultimii ani se constată o *creştere rapidă*, ca număr absolut şi ca procent, a pacienţilor diabetici în centrele de dializă (cu aproximativ 10-15% pe an), ceea ce se explică prin: 1) creşterea globală a prevalenţei DZ de tip 2 (de 4 ori în ultimii 40 de ani), ca urmare a îmbătrânirii populaţiei globului şi a creşterii prevalenţei obezităţii; 2) creşterea duratei de supravieţuire a pacienţilor cu DZ de tip 2, datorită progreselor medicinei şi 3) creşterea capacităţilor de dializă în ţările dezvoltate.

5.2. Factori de risc

Riscul apariţiei şi progresiei ND la pacienţii cu DZ depinde de mai mulţi factori:

1. Factori genetici

S-a constatat că:

- ND se dezvoltă doar la 30-40% dintre diabeticii cu > 20 de ani de evoluţie;
- ND apare la unii pacienţi cu un control glicemic aparent bun, dar adesea nu apare la pacienţi ce au evoluat mult timp cu hiperglicemie severă;
- multe studii au demonstrat agregarea familială a ND;
- pacienţii cu DZ au un risc de 3-5 ori mai mare de a face ND, dacă au un frate cu ND;
- pacienţii cu DZ (1 şi 2) care au un părinte hipertensiv (diabetic sau nu) au un risc de 3 ori mai mare de a face ND decât cei cu părinţi normotensivi.
- prevalenţa ND la pacienţii cu DZ 2 în SUA este de până la 6 ori mai mare la negri, hispanici şi amerindieni decât la albii non-hispanici.

2. *Durata evoluţiei DZ.* Nefropatia diabetică apare după aproximativ 10-15 ani de evoluţie a DZ, atât în DZ 1 cât şi în DZ 2. (Dar DZ 2 este, de regulă, depistat după 5-10 ani de la debutul său real, deci ND poate fi prezentă chiar la data depistării DZ 2!)

3. *Controlul glicemic.* Nivelul HbA_{1c} se corelează direct cu incidenţa proteinuriei la pacienţii cu DZ. Numeroase studii experimentale şi clinice au demonstrat că un control glicemic bun reduce incidenţa şi rata progresiei ND.

4. *Hipertensiunea arterială.* În timp ce pacienţii cu DZ 1 dezvoltă HTA după apariţia ND, aproape jumătate dintre pacienţii cu DZ 2 sunt hipertensivi la data diagnosticării diabetului. Prezenţa HTA, atât sistolice, cât şi diastolice, creşte semnificativ riscul apariţiei proteinuriei şi viteza deteriorării funcţiei renale.

5. *Fumatul.* Marii fumători au un risc dublu de a face DZ 2. De asemenea, fumatul creşte riscul de apariţie a proteinuriei la pacienţii diabetici şi accelerează progresia ND către stadiul terminal.

6. *Dislipidemia.* Hipercolesterolemia accelerează progresia ND.

7. *Proteinuria* nu este numai un marker al afectării renale, ci şi un factor care accelerează declinul funcţiei renale. Nivelul proteinuriei se corelează cu viteza reducerii RFG. Pacienţii cu o proteinurie > 2,5 g/24 h au un risc de aproape 4 ori mai mare de a ajunge la IRCT decât cei cu proteinuria < 2,5 g/24 h.

8. *Retinopatia.* Glomeruloscleroza diabetică se asociază cu retinopatia diabetică în aproape toate cazurile în DZ 1 şi în 70% în DZ 2. Prezenţa retinopatiei creşte de 2-4 ori riscul de IRCT.

5.3. Patogeneză

Patogeneza ND este complexă, implicând *factori genetici*, *hemodinamici*, *metabolici* şi *hormonali*.

1. *Factori genetici*

- gena enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) – genotipul DD se asociază cu o activitate plasmatică crescută a ECA, cu un risc crescut de apariţie a ND, cu o progresie mai rapidă a ND, precum şi cu un efect renoprotector mai redus al IECA;
- gena apoE – pacienţii cu DZ 2 şi alele e3 şi e4 au un risc dublu de a face ND faţă de cei cu alela e2;
- gena transportorului de glucoză GLUT-1 – varianta Xba1 a fost asociată cu incidenţa crescută a ND la pacienţii cu DZ 2;
- genele HLA – a fost raportată o creştere de două ori a riscului de microalbuminurie la pacienţii cu HLA A2, în timp ce HLA DR3 şi DR4 se întâlnesc mai rar la pacienţii cu ND.

2. *Factori hemodinamici*

2.1. *HTA sistemică* cronică induce arterioscleroză (inflamaţie, proliferarea celulelor musculare netede şi fibroză la nivelul arterelor şi arteriolelor renale) şi scleroză glomerulară, ca urmare a creşterii presiunii intraglomerulare.

2.2. *Hiperperfuzia şi hiperfiltrarea glomerulară* au fost descrise în ND la debut, atât în DZ 1, cât şi în DZ 2. Aceste modificări funcţionale sunt predictive pentru apariţia ulterioară a proteinuriei.

În patogeneza hipertensiunii glomerulare intervin mai mulţi factori:

- factori care induc vasodilataţia arteriolei aferente: hiperglicemia, produşii de glicozilare, factorul atrial natriuretic, oxidul nitric, hormoni (glucagonul, GH, IGF-1);
- factori care induc vasoconstricţia arteriolei eferente: angiotensina, PG vasoconstrictoare;
- alţi factori: sistemul protein-kinazei C, creşterea reabsorbţiei Na^+ (prin sistemul transportor Na^+-H^+), sistemul kininelor, hipoxia tisulară.

Creşterea presiunii intraglomerulare se manifestă prin creşterea RFG. Creşterea RFG a fost constatată atât la debutul diabetului (cu 30-40%), cât şi, tranzitoriu, în perioadele de dezechilibru glicemic.

Hipertensiunea intraglomerulară determină:

- stres hemodinamic, care stimulează creşterea sintezei de componente ale matricei extracelulare (colagenul, fibronectina) şi de factori de creştere (TGF-beta, angiotensina) de către celulele endoteliale şi mezangiale;
- depunerea mezangială de Ig şi C, cu rol pro-inflamator şi mitogen;
- denudarea endoteliului, cu expunerea colagenului subiacent, aderarea şi agregarea plachetară, activarea inflamaţiei;
- lezarea epiteliului podocitar, ducând la rupturi, necroze şi sinechii glomerulo-capsulare;
- proteinurie – proteinele filtrate sunt reabsorbite la nivelul tubului proximal, determinând inflamaţie interstiţială.

3. *Hiperglicemia*

Hiperglicemia cronică este toxică pentru rinichi, prin mai multe mecanisme, dintre care cele mai importante sunt:

- *glicozilarea neenzimatică şi enzimatică a proteinelor*. Glicozilarea neenzimatică cuprinde un lanţ de reacţii spontane non-enzimatice între glucoză şi grupele amino-terminale ale proteinelor, care duc la apariţia produşilor finali de glicozilare avansată (*AGE*). Interacţiunea dintre AGE şi receptorii specifici la nivelul membranei celulelor mezangiale activează factorul nuclear NF-κB şi sistemul PKC, ceea ce are ca efecte: creşterea sintezei şi depunerii de matrice mezangială, stimularea proliferării celulare, creşterea permeabilităţii vasculare şi creşterea sintezei de citokine (în special TGF-beta);
- *metabolizarea intracelulară a excesului de glucoză pe calea aldozo-reductazei*, cu formarea de sorbitol care determină creşterea osmolarităţii intracelulare, inhibarea captării inozitolului şi reducerea formării mioinozitolului intracelular, creşterea sintezei de TGF-beta în celulele mezangiale.
- *metabolizarea glucozei pe calea hexozaminelor*. Pe această cale, glucoza este transformată în fructozo-6-fosfat şi apoi în glucozamino-6-fosfat şi alte glucozamine,

care induc creşterea sintezei de matrice extracelulară şi au efect pro-inflamator (sinteză de TGF-beta, PAI etc.).

- *activarea sistemului protein-kinazei C* (PKC), care determină, la rândul său, o cascadă de reacţii intracelulare, dintre care cele mai importante sunt: creşterea sintezei de componente ale matricei extracelulare, în special colagen IV, stimularea creşterii şi diferenţierii celulare mezangiale, inhibarea ATP-azei Na-K, stimularea sintezei de TGF-beta şi VEGF.

4. *Factori hormonali*

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (*SRA*). Componentele SRA (renina, angiotensina II) la pacienţii diabetici sunt, de regulă, scăzute sau normale în plasmă, dar crescute intrarenal. Hiperglicemia de lungă durată stimulează producţia de angiotensină II (AT II) de către celulele mezangiale. AT II contribuie la progresia leziunilor renale, atât prin efectele sale vasoconstrictoare, cât şi prin efecte proinflamatorii şi mitogene: stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare, a celulelor mezangiale şi a limfocitelor T şi producţia unor factori de creştere (TGF-beta, FGF). Inhibitorii SRA (IECA şi ARA2) au un efect nefroprotector în ND.

Endotelina (*ET*) este cel mai puternic vasoconstrictor natural cunoscut. Este sintetizat, în principal, de celulele endoteliale. Induce vasoconstricţie atât pe arteriola aferentă, cât şi pe cea eferentă, în mod egal; ca urmare, scade FPG, fără a modifica presiunea intraglomerulară. Unele studii pe animale au arătat că endotelina contribuie la progresia bolii renale, prin efectul său mitogenic.

Prostaglandinele (*PG*) sunt substanţe vasoactive, sintetizate din acidul arahidonic, sub acţiunea COX. PG au efecte vasodilatatoare (prostaciclina) sau vasoconstrictoare (Tx). Tromboxanul ar putea fi implicat în patogeneza ND, prin efectele sale pro-trombotice şi mitogene. Prostaciclina modulează acţiunile vasoconstrictoare şi antinatriuretice ale AT II şi intervine ca mediator al inflamaţiei.

Oxidul nitric (*NO*) este un radical liber cu acţiune vasodilatatoare intensă, sintetizat din L-arginină, sub acţiunea NO-sintetazei, în principal de către celulele endoteliale. A fost evidenţiată o expresie crescută a NOS la nivelul arteriolei aferente în stadiul de hiperperfuzie al ND, ceea ce ar putea explica modificările funcţionale renale din acest stadiu al ND.

Factorul de creştere şi transformare beta (*TGF-beta*) este sintetizat, în special, la nivelul glomerulului renal, care e şi ţinta principală a acestei citokine. Sinteza TGF-beta este stimulată de PKC, AGE, stresul oxidativ, stresul hemodinamic, AT II etc. TGF-beta interacţionează cu două tipuri de receptori celulari specifici; semnalul este apoi modulat intracelular de mesagerii secunzi NF-κB şi MAPK. TGF-beta reprezintă principalul efector în producerea leziunilor caracteristice ND. El induce hipertrofie glomerulară, acumularea de matrice extracelulară şi glomeruloscleroză. Acumularea matricei se face atât prin creşterea sintezei componentelor sale (colagen IV, heparan-sulfat, laminină, fibronectină etc.), cât şi prin scăderea degradării matricei, ca urmare a inhibării sintezei colagenazelor şi a metaloproteinazelor.

Sistemul hormon de creştere (GH) – factori de creştere insulin-like (IGFs). Secreţia hipofizară de GH este crescută la diabetici, ca urmare a rezistenţei hepatice crescute la acţiunea GH. Efectele GH sunt mediate la nivel renal de către IGF-1, care favorizează *hipertrofia* şi *hiperfiltrarea glomerulară*. Există şi o sinteză locală, renală, crescută a IGF.

Factorul de creştere vasculo-endotelial (VEGF) este produs de celulele endoteliale în condiţii de hipoxie şi/sau sub acţiunea AT II. VEGF este mult crescut în parenchimul renal la pacienţii cu ND, dar rolul său în patogeneza ND nu este încă cunoscut.

Factorul de creştere derivat din plachete (PDGF) este o citokină cu acţiune proliferativă şi pro-fibrotică. Nivelul său este crescut la pacienţii cu ND. Blocarea experimentală a efectelor sale cu un antagonist specific a redus semnificativ proliferarea mezangială şi hipertrofia renală.

5.4. Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sunt măriţi în volum la debutul bolii, dar, pe măsură ce aceasta avansează, suprafaţa corticalei devine granuloasă şi indexul cortical se diminuează.

Microscopic, *glomeruloscleroza diabetică* (GSD) are acelaşi aspect morfologic în ambele tipuri de diabet. Ea se caracterizează prin prezenţa a 3 tipuri de leziuni glomerulare, asociate cu remanieri tubulointerstiţiale, arteriale şi arteriolare.

Glomeruloscleroza diabetică

1. *Glomeruloscleroza difuză* se întâlneşte în toate cazurile de ND. Se defineşte prin expansiunea globală şi difuză a matricei mezangiale.

2. *Glomeruloscleroza nodulară*, descrisă în 1936 de *Kimmelstiel* şi *Wilson*, este mai rar întâlnită (20%) şi pare să fie o formă mai avansată de ND, care succede formei difuze. Se traduce prin acumularea *nodulară* în mezangiu a unui material eozinofil, acelular, PAS-pozitiv, colorat în verde cu coloraţia tricromică Masson. Originea acestor noduli este în aşa-numitele *focare de mezangioliză*.

3. *Leziunile exsudative* (*fibrin cap* şi *capsular drop*). Leziunile de tip *fibrin cap* („capac de fibrină") se caracterizează prin acumularea unui material eozinofil, PAS-pozitiv între MBG şi endoteliul anselor capilare. Creşterea în dimensiuni a acestor depozite poate duce la ocluzia lumenelor capilare. Leziunile de tip *capsular drop* („picătura capsulară") se prezintă sub forma unor mase rotunde sau ovale, omogene, de dimensiuni variabile, eozinofile, cu proprietăţi tinctoriale asemănătoare hialinului, care se acumulează între MB capsulară şi epiteliul capsular.

Leziunile arteriale şi arteriolare

Sunt cvasiconstante şi precoce în ND. Arterele arcuate şi interlobare, precum şi arteriolele intralobulare, aferente şi eferente, prezintă modificări de *arterioscleroză* şi, respectiv, de *arteriolosclerozâ*. Microscopic, se caracterizează prin depozite

hialine subendoteliale PAS-pozitive. Arterioscleroza determină secundar leziuni glomerulare *ischemice* (cu MBG plisate).

Leziunile tubulointerstiţiale

Afectarea tubulointerstiţială devine mai frecventă şi mai importantă când leziunile de GSD se agravează. În vecinătatea glomerulilor lezaţi, tubii sunt atrofiaţi, cu lumen redus, mărginit de celule cubice sau aplatizate. În celulele epiteliale ale tubului proximal se găsesc vacuole cu conţinut lipidic, în caz de sindrom nefrotic, sau se poate acumula glicogen (leziunile Armanni-Ebstein sau nefroza glicogenică). În interstiţiu se acumulează limfocite T, monocite, macrofage şi fibroblaste. Tardiv, se constituie fibroza tubulointerstiţială.

Alte glomerulopatii

În ordinea descrescândă a frecvenţei, se întâlnesc: GN membranoasă, GN proliferative extracapilare, GN cu leziuni minime, GN cu depozite mezangiale de IgA, glomeruloscleroza focală şi segmentară, amiloidoza, GN membrano-proliferativă.

Glomerulopatiile non-diabetice sunt întâlnite mai frecvent la pacienţii cu DZ de tip 2: la aproximativ *1/3 dintre pacienţii cu DZ 2* care prezintă semnele unei afecţiuni renale, substratul acesteia este o nefropatie non-diabetică. Dimpotrivă, la pacienţii cu DZ 1 mai vechi de 10 ani, prezenţa unei proteinurii semnifică ND în peste 95% dintre cazuri (şi în aproape toate cazurile dacă există şi retinopatie asociată).

Necroza papilară

DZ este la originea a aproximativ 50% dintre cazurile de necroză papilară. Această incidenţă crescută se datorează ischemiei secundare arteriosclerozei şi infecţiilor. Se întâlneşte mai frecvent la femei (75%). Este, de obicei, bilaterală (80%) şi afectează mai multe papile sau chiar totalitatea acestora. Papila parţial sau total necrozată se poate elimina pe căile excretorii. Macroscopic, are aspectul unui ţesut cenuşiu-gălbui, separat de parenchimul învecinat printr-un lizereu roşiatic. Examenul histologic arată un focar de necroză ischemică, circumscris de un lizereu inflamator.

Pielonefrita

Pielonefrita acută survine de 4 ori mai frecvent la diabetici decât la non-diabetici. Unele studii necroptice semnalează o frecvenţă mai mare a pielonefritei cronice la pacienţii decedaţi cu diabet.

Indicaţiile biopsiei renale la pacienţii diabetici

PBR este indicată la *pacienţii diabetici cu proteinurie*, doar în anumite situaţii:

- *DZ 1 cu evoluţie < 10 ani*;
- *sediment urinar nefritic*: eritrocite dismorfe, acantocite, cilindri eritrocitari;
- *creştere rapidă a nivelului proteinuriei* (în interval de săptămâni);
- *proteinurie > 5 g/24 h*;
- *pacienţi cu DZ 2 şi cu albuminurie, fără retinopatie diabetică* (în absenţa retinopatiei, la subiecţii cu DZ 2, în 50% dintre cazuri nefropatia este non-diabetică);

- *insuficienţă renală, fără proteinurie* ;
- *insuficienţă renală rapid progresivă* ;
- pacienţi diabetici la care apar semne clinice sau biologice ce sugerează un alt tip de afectare renală (de exemplu, *hematurie*) sau o maladie sistemică, precum LES.

5.5. Stadializarea

ND evoluează în 5 stadii (*Mogensen*) :

Stadiul 1 apare la 0-2 ani de la debutul diabetului şi se manifestă printr-o *hipertrofie renală* şi o *hiperfiltrare glomerulară* (RFG este cu 20-50% mai mare decât la subiecţii non-diabetici de aceeaşi vârstă). Glomerulii sunt hipertrofiaţi, dar grosimea MBG nu este modificată.

Stadiul 2 se instalează între 2 şi 15 ani de evoluţie a DZ. Poate persista ani de zile sau toată viaţa. Boala este încă subclinică. RFG este normală sau crescută. Excreţia urinară de albumină (EUA) este normală. Anatomo-patologic, se constată *îngroşarea MBG* şi *expansiunea matricei mezangiale*.

Stadiul 3 apare în majoritatea cazurilor după 10-15 ani. Se caracterizează prin apariţia *microalbuminuriei* (30-300 mg/24 h). Expansiunea celulelor şi a matricei mezangiale este marcată şi comprimă capilarele glomerulare. RFG este normală sau uşor scăzută. La diabeticii de tip 1 apare frecvent HTA.

Stadiul 4 apare după 15-20 de ani de diabet. Modificările renale sunt ireversibile. Se caracterizează prin albuminurie > 300 mg/24 h (*macroalbuminurie*) sau proteinurie totală > 500 mg/24 h. Un sindrom nefrotic se constată în aproximativ 6%. Leziunile glomerulare caracteristice sunt de tip glomeruloscleroză nodulară sau difuză. *RFG se reduce progresiv*. Se asociază *HTA*, retinopatie, neuropatie, ateroscleroză.

Stadiul 5 este stadiul de *IRCT*. Se recomandă iniţierea dializei la un C_{cr} < 15 ml/min.

5.6. Microalbuminuria

Microalbuminuria (MA) se defineşte ca prezenţa unei excreţii urinare de albumină (EUA), în absenţa unei proteinurii „manifeste", detectabile prin tehnicile de laborator uzuale. MA poate fi definită în funcţie de *EUA cotidiană (30-300 mg/24 h)* sau *nocturnă (20-200 mg/min)*. Pentru afirmarea MA sunt necesare *cel puţin două determinări pozitive, într-un interval de 3-6 luni, şi excluderea altor cauze posibile de anomalii urinare* : infecţii urinare, menstruaţie, efort fizic intens, sarcină, boli acute febrile, HTA severă, decompensări cardiace sau diabetice. Dozarea se face prin diferite tehnici : RIA, ELISA, imunodifuzie radială, imunonefelometrie sau imunoturbidimetrie. Există şi bandelete reactive, actualmente în curs de evaluare ; acestea au o sensibilitate (95%) şi specificitate (93%) acceptabile. Deoarece colectarea

urinii pe 24 de ore este uneori dificilă în practică, s-a propus determinarea în paralel a albuminuriei şi a creatininuriei dintr-un eşantion de urină, *un raport albumină/ creatinină urinară de 30-300 mg/g* fiind considerat definitoriu pentru microalbuminurie. În sfârşit, MA se poate exprima drept *concentraţia albuminei în urina de dimineaţă sau într-un eşantion aleatoriu (30-300 mg/l)*. În practică, determinarea MA în urina de dimineaţă constituie un test ideal de depistare.

Screening-ul pentru MA trebuie să fie sistematic şi constituie un element fundamental de monitorizare a evoluţiei tuturor pacienţilor diabetici. Acest screening trebuie realizat de către medicul generalist sau diabetolog şi nu trebuie să fie apanajul nefrologului, care, de obicei, nu intervine decât în stadiul de ND manifestă.

În DZ 1, MA survine rar în primii 5 ani de la debutul diabetului şi înainte de pubertate. *De aceea, în DZ 1, cercetarea MA trebuie făcută anual, începând de la pubertate şi după 5 ani de evoluţie a diabetului.*

În DZ 2, din cauza dificultăţii precizării momentului exact al debutului diabetului, *screening-ul pentru MA trebuie făcut anual, începând de la data diagnosticului (dacă nu există deja macroalbuminurie, la examenul sumar de urină).*

MA reprezintă un *indicator precoce al nefropatiei diabetice*. Prezenţa ei se asociază, în special în DZ 1, cu un *risc crescut de evoluţie către stadiul de proteinurie manifestă*. Depistarea MA, urmată de o terapie adecvată, poate preveni progresia leziunilor de ND, într-o proporţie semnificativă de cazuri.

În al doilea rând, MA este considerată un marker al unei disfuncţii vasculare generalizate, deoarece s-a demonstrat că MA este un *factor de risc independent de morbiditate şi mortalitate cardiovasculară*: prezenţa ei creşte de trei ori riscul de AVC şi de două ori riscul de mortalitate cardiovasculară. De aceea, *depistarea MA la un pacient diabetic indică necesitatea efectuării de investigaţii atente în sfera cardiovasculară şi a intervenţiei agresive asupra tuturor factorilor de risc (glicemie, LDL-colesterol, HTA, fumat etc.).*

5.7. Prevenirea apariţiei şi progresiei ND

Ghidurile Asociaţiei Diabetologilor Americani (ADA) din 2003 recomandă următoarele măsuri de prevenţie primară şi secundară a ND:

1. *Controlul glicemic strict: HbA_{1c}-ţintă < 7%*, cu condiţia să nu survină hipoglicemii.

2. *Oprirea fumatului*. Oprirea fumatului, singură, poate scădea riscul de progresie al ND cu 30%, ceea ce înseamnă că această măsură este mai eficientă decât orice intervenţie farmacologică.

3. *Controlul HTA*, cu atingerea şi menţinerea celui mai scăzut nivel posibil al TA, printr-un tratament care să includă un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (*IECA*) sau un antagonist al receptorului angiotensinei 2 (*ARA 2*). TA-ţintă este *< 130/80 mmHg* sau *< 125/75 mmHg, dacă există proteinurie > 1 g/zi*. Toate studiile

în DZ 1 şi în DZ 2 arată că riscul de apariţie şi de progresie a ND este cu atât mai mic cu cât TA este mai redusă.

4. *Scădere ponderală (la obezi), activitate fizică regulată, moderată, aerobică.*

5. *Dietă moderat hiposodată (< 6 g/zi) şi hipoproteică (0,8-1 g/kg/zi).* Când se indică o dietă hipoproteică, este indispensabil să se asigure un aport caloric adecvat (30-35 kcal/kg/zi).

6. *Evitarea medicamentelor nefrotoxice* (substanţe de contrast, AINS, antibiotice).

Studii intervenţionale în diabetul zaharat şi nefropatia diabetică

A. *Studii de prevenţie primară (prevenirea apariţiei ND)*

În DZ 1:

- **The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).** Acest studiu a examinat efectele *controlului glicemic strict* (HbA_{1c} ~ 7,5%) asupra dezvoltării pe termen lung (6,5 ani) a complicaţiilor DZ 1. Riscul apariţiei MA a fost redus cu 39% şi a proteinuriei cu 54%, faţă de indivizii cu un control glicemic mai puţin bun (HbA_{1c} ~ 9%).

În DZ 2:

- **United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).** Este unul dintre cele mai mari studii efectuate în DZ 2. *Controlul glicemic* strict (cu o HbA_{1c} ~ 7%), a permis reducerea riscului de retinopatie şi de nefropatie cu 25%. Controlul agresiv al TA a dus la scăderea drastică a riscului de AVC, insuficienţă cardiacă, orbire şi insuficienţă renală.
- **Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) – MicroHOPE substudy.** Acest substudiu a luat în considerare 3.577 dintre pacienţii studiului HOPE: pe cei cu DZ, antecedente cardiovasculare, dar fără nefropatie. Aceştia au primit *ramipril* ori placebo. Ramiprilul a prevenit evenimentele cardiovasculare şi, de asemenea, a redus riscul dezvoltării ND cu 25%, dovedind astfel capacităţi cardio- şi renoprotectoare.
- **Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study (ABCD).** Efectul *controlului intensiv al TA* (comparativ cu controlul moderat) asupra incidenţei şi progresiei complicaţiilor DZ 2 a fost evaluat la 470 pacienţi cu DZ şi HTA, trataţi cu *enalapril* sau cu *nisoldipină*. Controlul intensiv al TA, cu oricare dintre cele două medicamente, a prevenit apariţia ND incipiente şi manifeste.

B. *Studii de prevenţie secundară (prevenirea evoluţiei ND):*

În DZ 1:

- **The Collaborative Study Group.** La pacienţii cu DZ 1 şi ND, tratamentul cu *captopril* (n_1 = 207) s-a asociat cu o reducere cu 50% a riscului de IRCT şi de mortalitate, comparativ cu alte medicaţii antihipertensive (n_2 = 202), pentru o reducere similară a TA.
- **EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes (EUCLID).** Un număr de 530 pacienţi cu DZ 1, cu normo- sau cu microalbuminurie, au fost trataţi cu *lisinopril* sau cu placebo. Lisinoprilul a încetinit progresia ND atât la pacienţii cu normo-, cât mai ales la cei cu microalbuminurie.
- **ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group.** A fost o metaanaliză a tuturor studiilor de bună calitate referitoare la efectul IECA la indivizii cu DZ 1 şi MA. Aceasta a dus la concluzia că tratamentul cu *IECA* reduce semnificativ riscul de progresie către stadiul de proteinurie şi creşte şansa de reversibilitate la normoalbuminurie.

În DZ 2:

- **Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study (IRMA).** Acest studiu a cuprins 590 pacienţi cu DZ 2, HTA şi MA, la care s-a urmărit efectul nefroprotector al *irbesartanului*. Tratamentul cu acest ARB a redus rata de progresie către macroalbuminurie (ND manifestă).
- **Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT).** A comparat efectul *irbesartanului* cu amlodipina şi cu placebo la 1.715 pacienţi cu DZ 2, HTA şi ND manifestă. Deşi controlul TA a fost similar la toate cele 3 grupe de pacienţi, la grupul cu irbesartan riscul de progresie a nefropatiei, de IRCT şi mortalitatea au fost cu 20% mai mici decât la grupul placebo şi cu 23% mai mici decât la grupul cu amlodipină.
- **Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study (RENAAL).** Studiul a cuprins 1.513 pacienţi, trataţi fie cu *losartan*, fie cu placebo, pe lângă alte tratamente antihipertensive convenţionale. Losartanul a scăzut riscul de dublare a creatininemiei cu 25% şi riscul de IRCT cu 28%, dar nu a influenţat rata mortalităţii.
- **MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan Study (MARVAL).** Au fost incluşi în acest studiu 352 pacienţi cu DZ 2 şi MA, normo- sau hipertensivi, la care au fost comparate efectele *valsartanului* şi ale amlodipinei. În 6 luni, valsartanul a redus rata EUA mai mult decât amlodipina, acest efect fiind independent de cel de scădere a TA.
- **The Steno 2 Study.** Indivizi cu DZ 2 şi MA au primit fie un *tratament intensiv „multifactorial"* (control strict al TA, glicemiei şi lipidemiei şi educaţie igieno-dietetică), fie o terapie „obişnuită". După 7-8 ani, la grupul tratat intensiv, riscul complicaţiilor cardiovasculare a fost cu 53% mai mic, iar cel al apariţiei proteinuriei cu 60% mai mic, comparativ cu grupul tratat standard.

5.8. Insuficienţa renală cronică

Din momentul în care survine IRC avansată (C_{cr} < 30 ml/min), pacientul diabetic trebuie adresat specialistului *nefrolog* (dacă acest lucru nu s-a făcut anterior).

Prevederea transplantului

Un transplant *renal* reprezintă o *soluţie net superioară dializei* pentru un pacient diabetic, deoarece morbi-mortalitatea este mult mai redusă în primul caz.

Este justificat să se propună transplantul renal pacienţilor diabetici:

- care au o *speranţă de viaţă estimată la cel puţin 5 ani*;
- care doresc acest lucru, după o informare detaliată;
- care nu au contraindicaţii formale pentru tratamentul imunosupresor;
- care au un *risc operator redus*; în particular, ei trebuie să beneficieze, înainte de transplant, de o *coronarografie* şi, dacă este necesar, de un *pontaj coronarian* (mai degrabă decât APTL).

La pacienţii cu DZ 1, ideal este *transplantul simultan rinichi + pancreas*, mai ales dacă vârsta este < 50 de ani şi dacă nu există complicaţii generale sau cardiovasculare

severe. Beneficiul esenţial al transplantului combinat este *dispariţia problemelor legate de tratamentul şi de supravegherea diabetului.*

În DZ 2, transplantul renal izolat trebuie avut în vedere pentru orice pacient care nu are contraindicaţii. Beneficiul grefei renale este mai mare la pacienţii fără afectare cardiovasculară. Din păcate, din cauza penuriei de donatori, marea majoritate a pacienţilor cu DZ 2 nu primesc RTX, fiind trataţi prin dializă.

Pregătirea dializei

Din momentul în care C_{cr} scade ≤ 30 ml/min, pacientul trebuie *informat* asupra diferitelor modalităţi de substituţie renală. Echipa medicală, împreună cu pacientul, va *alege modalitatea de tratament* care este cea mai adecvată cazului : dializă peritoneală (DP) sau hemodializă (HD). Decizia finală va ţine cont de indicaţiile şi de contraindicaţiile relative sau absolute ale fiecărei metode şi de aspiraţiile pacientului. În materie de supravieţuire a pacienţilor, HD şi DP dau rezultate egale. Trebuie arătat pacientului că cele două metode de dializă şi transplantul renal nu sunt exclusive, ci *complementare*, şi că ele se vor putea succede în caz de necesitate şi în absenţa contraindicaţiilor.

Este recomandabil *să se iniţieze dializa atunci când RFG este între 10 şi 15 ml/min*, la un pacient pregătit, având o *fistulă AV funcţională* (pentru HD) sau un *cateter peritoneal* (pentru DP) şi *vaccinat contra VHB*. Uneori, dializa trebuie iniţiată chiar mai devreme, în cazul în care există, de exemplu, hipervolemie şi HTA dificil de controlat, anorexie şi malnutriţie, ori greţuri şi vărsături secundare gastroparezei sau/şi uremiei.

Controlul echilibrului glicemic

Controlul glicemic adecvat este important la pacientul diabetic cu IRCT, deoarece hiperglicemia provoacă :

- sete, aport hidric excesiv şi hipervolemie ;
- ieşirea K^+ (şi a apei) din celulă în spaţiul extracelular, cu risc de hiperkaliemie ;
- susceptibilitate crescută la infecţii ;
- creşterea riscului de mortalitate, în special, cardiovasculară.

Paralel cu progresia IRC, se agravează anorexia şi se reduce clearance-ul renal şi hepatic al insulinei, ceea ce, în ciuda insulinorezistenţei asociate uremiei, face ca *necesarul de insulină să scadă*. Din cauza riscului de hipoglicemie, *se preferă insulinele rapide şi intermediare* ; este bine să se evite insulinele lente. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. Terapia de substituţie ameliorează insulinorezistenţa, ceea ce poate determina reducerea suplimentară a necesarului de insulină.

La pacienţii cu DZ 2, există o tendinţă crescândă de a se realiza controlul glicemic prin *insulinoterapie în prize zilnice multiple*, în special, în cursul afecţiunilor intercurente (infecţii, chirurgie), precum şi în scopul combaterii catabolismului şi a malnutriţiei. Pe termen lung, se va defini un obiectiv glicemic (în termeni de HbA_{1c}), în funcţie de prognosticul vital, de evolutivitatea complicaţiilor diabetului şi de

toleranţa metabolică a dializei. Pacientul trebuie să fie cât mai autonom posibil în gestionarea echilibrului său glicemic.

Biguanidele sunt contraindicate începând de la o creatininemie de 1,3 mg/dl, din cauza riscului de acidoză lactică. De asemenea, biguanidele trebuie întrerupte înainte de orice intervenţie chirurgicală sau înainte de administrarea de substanţe de contrast.

Sulfamidele cu eliminare lentă nu sunt recomandabile ; cele mai preferabile sunt glipizida, gliquidona şi glimepirida. Celelalte sulfoniluree (sau derivaţii lor) se acumulează la pacienţii cu IRC şi pot cauza episoade de hipoglicemie prelungită. Tratamentul cu sulfamide impune supravegherea glicemiei la distanţă de mese.

Inhibitorii de alfa-glucozidază (acarboza, miglizolul) au efecte adverse gastrointestinale frecvente, dar se pot administra în continuare, în doze reduse şi sub supravegherea transaminazelor. Sunt mai degrabă utili la pacienţii cu scăderea toleranţei la glucoză, la care pot preveni apariţia diabetului, decât la pacienţii cu DZ 2 patent, la care efectul asupra HbA_{1c} este limitat.

Meglitinidele (glinidele), ca repaglinida, cresc secreţia de insulină postprandială, reducând vârfurile hiperglicemice postprandiale. Dozele de repaglinidă trebuie reduse în IRC.

Sensibilizatorii insulinici – thiazolidindionele – stimulează receptorul PPAR-γ şi par să fie, teoretic, extrem de promiţători. Deocamdată, utilizarea lor este acceptată numai în combinaţie cu alţi agenţi hipoglicemianţi. Unele glitazone au toxicitate hepatică, pot agrava edemele şi insuficienţa cardiacă. Nu se acumulează în IRC, dar eficacitatea şi siguranţa lor pe termen lung la pacienţii cu IRC nu se cunosc.

În cursul şedinţelor de HD, glicemia trebuie supravegheată riguros, chiar din oră în oră, la nevoie, din cauza riscului de hipoglicemie. Nu se administrează suplimente de insulină decât pentru glicemii foarte mari (> 3 g/l). Utilizarea de soluţii de dializă bogate în glucoză (1-1,2 g/l) reduce riscul de hipoglicemie.

În DP (în care variaţiile glicemice sunt mai mici), insulina se poate administra şi intraperitoneal, cu soluţia de DP, de preferinţă cu 30-45 min înainte de mese ; doza de insulină cotidiană se va împărţi în doze egale în primele 3 pungi şi o doză mai mică noaptea. Se adaugă insulină intermediară sau lentă pe cale s.c., când necesarul depăşeşte 100 UI/schimb şi când glicemiile sunt variabile.

Controlul HTA

Nivelul TA-ţintă trebuie să fie, probabil, < 135/85 mmHg (studiile HOT şi MDRD) sau chiar < 125/75 mmHg (JNC VI). Aceste recomandări sunt dificil de aplicat în practică. Un astfel de obiectiv necesită, *a priori*, o politerapie, incluzând obligatoriu un diuretic (cel puţin ca al doilea medicament). HTA sistolică izolată (expresie a rigidizării arteriale) trebuie tratată la fel, dacă nu chiar mai energic.

Se recomandă următoarea strategie antihipertensivă :

- *în prima etapă, un diuretic de ansă, un IECA sau un beta-blocant selectiv* (diuretic, în caz de hiperhidratare sau insuficienţă cardiacă ; IECA, în caz de proteinurie abundentă sau insuficienţă cardiacă ; beta-blocant, în caz de boală coronariană).

- *în a doua etapă, se adaugă un diuretic de ansă, dacă acesta nu a fost deja prescris iniţial*; dacă s-a început cu diuretic, se adaugă IECA sau beta-blocant, după aceleaşi principii.
- în a treia etapă se adaugă al treilea medicament, ce nu a fost deja prescris anterior.
- în a patra etapă, se adaugă unul dintre următoarele: blocant calcic, antihipertensiv cu acţiune centrală sau alfa-1-blocant periferic.

Majoritatea pacienţilor necesită 3-4 clase de antihipertensive pentru obţinerea unui control tensional satisfăcător. Folosirea, de câte ori este posibil, de *medicamente cu acţiune lungă şi utilizabile în priză unică* facilitează complianţa.

Prevenirea şi tratarea complicaţiilor cardiovasculare

Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară sunt de 3-4 ori mai mari la diabetici decât la non-diabetici. Nefropatia diabetică se asociază cu creşterea considerabilă a riscului cardiovascular la subiecţii diabetici. IRC majorează enorm acest risc, astfel încât numeroşi pacienţi, în special cu DZ 2, decedează înainte de a ajunge în stadiul de dializă. Printre cei ce supravieţuiesc, mulţi suferă un accident coronarian ori cerebro-vascular, care le compromite, adesea definitiv, şansele de transplant şi le reduce dramatic speranţa de viaţă. Mortalitatea postinfarct miocardic este mai mare la diabetici decât la non-diabetici. Pacienţii diabetici suferă mai frecvent stopuri cardiace în timpul dializei şi morţi subite interdialitice. Impactul bolii coronariene este amplificat, fără îndoială, de coexistenţa frecventă a insuficienţei cardiace, a HVS, a alterării inervaţiei simpatice miocardice şi a afectării microvasculare coronariene.

Prevenirea complicaţiilor cardiovasculare poate fi ameliorată prin: îmbunătăţirea calităţii *controlului glicemic*, tratamentul *anemiei* cu eritropoietină, controlul *dislipidemiei*, tratamentul cu *IECA* şi cu *beta-blocante*.

Controlul dislipidemiei. La pacienţii cu DZ 2, *LDL-colesterolul trebuie să fie < 100 mg/dl*, indiferent de prezenţa sau absenţa cardiopatiei ischemice. Spre deosebire de DZ 1, în DZ 2 controlul glicemic nu duce la normalizarea profilului lipidic, probabil din cauză că dislipidemia reprezintă un element legat de sindromul metabolic (de insulinorezistenţă). Tratamentul cu *statine* devine astfel unul dintre mijloacele uzuale de profilaxie primară şi secundară a bolii coronariene. Efectul favorabil al statinelor pare legat, cel puţin în parte, de ameliorarea disfuncţiei endoteliale. Beneficiul statinelor la pacienţii cu IRCT (inclusiv diabetici) este încă în curs de evaluare, îndoielile fiind legate de profilul lipidic particular (predominanţa hipertrigliceridemiei) şi de asocierea unor factori de risc aterogen neconvenţionali la această populaţie. Hipertrigliceridemia ar fi, *a priori*, o bună indicaţie pentru terapia cu fibraţi. La diabetici, s-a dovedit că gemfibrozilul reduce incidenţa evenimentelor cardiovasculare cu 20%, iar fenofibratul diminuează progresia leziunilor coronariene. Totuşi, fibraţii sunt mai puţin agreaţi la pacienţii cu IRC, din cauza riscului crescut de rabdomioliză, mai ales pentru agenţii cu excreţie parţial renală. Nu se recomandă asocierea de statine cu fibraţi.

Pe lângă *riscul cardiovascular* recunoscut, dislipidemia pare să contribuie şi la *progresia ND* (informaţiile în acest sens sunt încă limitate). O metaanaliză a 13 studii (cuprinzând 362 de pacienţi, dintre care 253 de diabetici) a arătat că statinele scad proteinuria şi prezervă RFG la pacienţii cu IRC, efecte care sunt parţial independente de efectul hipocolesterolemiant.

Particularităţile dializei la pacientul diabetic

Hemodializa

Abordul vascular trebuie realizat cu 3-6 luni înainte de data probabilă a iniţierii dializei, sau la un C_{cr} ~ *20-25 ml/min*. Este recomandabil un studiu prealabil al vaselor membrelor superioare prin eco-Doppler. Ateroscleroza pericliteză fluxul la nivelul fistulei AV, dar predispune şi la fenomen de „furt", cu ischemie şi gangrene digitale.

Hipotensiunea în cursul şedinţei de dializă este favorizată de neuropatia autonomă şi de o ultrafiltrare agresivă. Ea poate împiedica adesea atingerea „greutăţii uscate" şi predispune, de asemenea, la ischemie miocardică, aritmii, agravarea retinopatiei, ischemie mezenterică.

Hipoglicemia în cursul şedinţei de dializă poate fi prevenită prin utilizarea unui dializat cu glucoză 1-2 g/l.

Retinopatia: riscul anticoagulării este redus dacă se folosesc heparine fracţionate.

Ischemia arterială periferică: variaţiile importante ale volemiei şi urmărirea prea riguroasă a atingerii greutăţii uscate pot agrava arteriopatia periferică. Incidenţa amputaţiilor la diabeticii dializaţi este de aproximativ 20%.

Malnutriţia: un control glicemic prost favorizează neoglucogeneza şi catabolismul muscular. Gastropareza şi diareea motorie pot agrava malnutriţia, ca şi dializa insuficientă.

Supravieţuirea în HD a pacienţilor cu DZ 2 s-a ameliorat mult în ultimii ani (în Germania, supravieţuirea la 5 ani a crescut de la 10% în 1997, la 30% în 2002).

Dializa peritoneală

Proporţia de pacienţi diabetici cu IRCT trataţi prin DP este foarte variabilă de la o ţară la alta, ceea ce arată că selecţia modalităţii de TSR depinde nu numai de consideraţii medicale, ci şi de ordin logistic şi financiar. Există *a priori* câteva bune motive pentru a alege *DPCA ca TSR iniţială la pacienţii diabetici*:

- la diabeticii uremici, vasele antebraţului sunt adesea sclerozate, astfel încât crearea *FAV nu este posibilă*, iar cateterele venoase nu sunt satisfăcătoare pe termen lung, din cauza fluxului sangvin redus şi a riscului de infecţie;
- DP oferă posibilitatea unei *UF lente şi susţinute*, fără fluctuaţii rapide ale volemiei şi electrolitemiei, fiind avantajoasă pentru controlul TA şi prevenirea insuficienţei cardiace.

Problemele puse de abordul peritoneal şi riscul de peritonită nu sunt mai frecvente la diabetici decât la non-diabetici.

În urmă cu câţiva ani s-a sugerat că la pacienţii cu DP s-ar putea obţine un mai bun control glicemic, prin *adăugarea insulinei în pungile de dializă*: insulina difuzează rapid prin membrana peritoneală şi ajunge direct la ficat pe cale „fiziologică", portală; de aici ar

rezulta o stabilitate a necesităţilor de insulină şi o reducere a dozelor faţă de calea subcutanată. Din păcate, această metodă se loveşte de multe probleme practice: dozele efective sunt incerte, din cauză că insulina se fixează pe suprafaţa pungilor şi a tubulaturii de DP şi că, în plus, ea poate fi degradată de insulinaze din peritoneu. Mai mult, absorbţia insulinei din cavitatea peritoneală este foarte variabilă de la un individ la altul. În sfârşit, nu există dovezi clare că această metodă permite un control mai bun al glicemiei ori al dislipidemiei. În consecinţă, majoritatea nefrologilor nu o mai folosesc.

Folosirea *soluţiilor de DP cu polimeri de glucoză* izoosmolare permite obţinerea unei ultrafiltrări satisfăcătoare şi evitarea folosirii soluţiilor de glucoză hiperosmolare, sursă de hiperglicemie şi hiperlipidemie.

Malnutriţia este frecventă la diabeticii cu DP, din cauza gastroparezei, a pierderilor de proteine în dializat şi a absorbţiei peritoneale a glucozei, sursă de anorexie.

Transplantul renal

Aproximativ 1/3 dintre pacienţii care primesc anual o grefă renală în SUA sunt diabetici.

Transplantul renal este *tratamentul de elecţie al IRCT la pacientul diabetic*, combinat eventual cu transplantul pancreatic în cazul DZ 1. Este unanim recunoscut că transplantul renal conferă pacientului diabetic uremic prognosticul cel mai bun. Deşi supravieţuirea pacienţilor cu transplant renal diabetici este inferioară faţă de a celor non-diabetici, creşterea speranţei de viaţă oferite de transplantul renal faţă de dializă este mult mai mare pentru diabetici decât pentru non-diabetici, din cauză că supravieţuirea în dializă a diabeticilor este cu mult mai redusă. Transplantul renal conferă o *supravieţuire a pacienţilor diabetici semnificativ superioară dializei*: 80% la 5 ani şi 75% la 10 ani, faţă de 62% şi, respectiv, 38%, esenţialmente prin *reducerea mortalităţii cardiovasculare*. Speranţa de viaţă a pacienţilor diabetici este în medie de 8 ani în HD şi 19 ani cu RTX.

Actualmente, majoritatea pacienţilor diabetici care primesc o grefă renală sunt DZ 1, deşi la pacienţii cu DZ 2 atent selecţionaţi care au primit transplant renal s-au constatat rate impresionante de supravieţuire a grefei şi a pacientului.

Pre-transplant se impune de rutină o *coronarografie*, precum şi un examen *eco-Doppler (şi eventual angiografic) al arterelor pelvine* – pentru a se evita conectarea unei grefe renale la o arteră iliacă stenotică, ceea ce ar duce la creşterea riscului de ischemie periferică şi de amputaţie.

Transplantul simultan rinichi + pancreas permite obţinerea euglicemiei, fără a mai necesita insulinoterapie. Previne recidiva ND pe rinichiul transplantat. Încetineşte evoluţia neuropatiei, dar nu pare să influenţeze leziunile deja instalate de retinopatie şi de macroangiopatie. Pacienţii cu transplant dublu, rinichi-pancreas, au o supravieţuire la 10 ani de 80%, superioară celor cu transplant renal izolat de la donator viu (70%) sau, mai ales, cadaveric (50%). Din aceste motive, transplantul R+P este *metoda de elecţie la pacienţii cu DZ 1*, care îndeplinesc criteriile de selecţie.

Aceste criterii sunt: vârsta < 55 de ani, RFG < 40 ml/min (în SUA) sau < 20 ml/min (în Europa), absenţa fumatului actual, a obezităţii morbide, a bolilor cardiovasculare etc. De remarcat tendinţa de transplantare cât mai precoce, chiar preemptivă, dat fiind că prognosticul grefei este invers proporţional cu timpul de aşteptare în HD.

Transplantul succesiv de rinchi, urmat de pancreas este o strategie alternativă în cazul pacienţilor care au un donator viu de rinichi: se transplantează rinichiul de la donatorul viu şi ulterior, după ce funcţia renală se va fi stabilizat, se transplantează pancreasul de la un donator cadaveric.

Ca procedură de transplant, actualmente se preferă *drenajul enteric al pancreasului*. Drenajul vezical a fost progresiv abandonat, din cauza iritaţiei mucoasei, a dezvoltării stricturilor, a pierderilor de bicarbonat cu acidoză metabolică, a infecţiilor urinare recurente şi a pancreatitei de reflux.

După transplant se normalizează progresiv: toleranţa la glucoză (dacă grefa pancreatică nu este lezată ischemic sau imunologic), activitatea lipoprotein-lipazei şi profilul lipidic, turnoverul proteic dependent de insulină.

Rejetul afectează, de obicei, simultan rinichiul şi pancreasul, rejetul acut izolat al pancreasului fiind rar. De aceea, de regulă, se monitorizează doar grefa renală, iar funcţia renală este folosită şi ca un marker-surogat al rejetului pancreatic. Dacă este necesar, grefa pancreatică poate fi urmărită prin ecografie duplex. Biopsia de grefă pancreatică este folositoare pentru a se deosebi pancreatita grefei de leziunile imune. Rejetul pancreasului răspunde slab la corticoterapie. Tratamentul său trebuie să includă întotdeauna Ac-anti celulă T.

Protocolul standard de imunosupresie este, în prezent, în majoritatea centrelor din lume, bazat pe tacrolimus şi MMF, combinaţie ce permite oprirea corticoterapiei după primul an la aproape 3/4 dintre pacienţi. Rata de rejet la 1 an la pacienţii rămaşi pe tacrolimus + MMF este de 20%.

Transplantul de celule insulare. Până în 2002 s-au efectuat în întreaga lume 439 de astfel de transplante (majoritatea în opt centre). Supravieţuirea pacienţilor a fost de 79%. O proporţie de 14% din pacienţi nu au mai necesitat insulinoterapie, dar o secreţie decelabilă de peptid C a fost evidenţiată la 45%. Secreţia intraportală de insulină, chiar minoră, este importantă, deoarece poate normaliza producţia hepatică de glucoză.

Noi direcţii de cercetare actuale sunt: transplantul de celule stem insulare, transplantul de celule insulare încapsulate, xenotransplantul insular şi terapia genică insulinică.

Bibliografie

- American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S94-98.
- Dupuy CA, Race JM. L'insuffisance rénale chez le diabétique. Janssen-Cilag, Issy-les-Moulineaux, 2001
- Hannedouche T. Néphropathie diabétique: généralités, www.nephrohus.org, 2000
- Hannedouche T. Néphropathie diabétique: traitement antihypertenseur dans la ND avancée. www.nephrohus.org, 1999
- International Diabetes Federation and International Society of Nephrology. Diabetes and kidney disease: time to act. Roche Diagnostics, Gent, 2003
- La prise en charge des diabétiques urémiques: règles de bonnes pratiques cliniques. Rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la Société de Néphrologie. *Diab Metabol* 1999; 25 (suppl 5): 1-72

- Justrabo E. La biopsie rénale dans le diabète sucré. En *La biopsie rénale*, Droz D & Lantz B, eds. Editions Inserm, 1996
- Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : S25–S29
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Kidney disease of diabetes. *NIH Publication*, 2001
- Serafinceanu C. Boala renală diabetică. Ed. Moroşan, Bucureşti, 2002
- Stein G, Funfstuck R, Schiel R. Diabetes mellitus and dialysis. *Minerva Urol Nefrol* 2004 ; 56(3) : 289-303
- Wolf G, Ritz E. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14(5) : 1396-405

Capitolul 6

Lupusul eritematos sistemic şi nefropatia lupică

Liviu Segall, Adrian Covic

6.1. Lupusul eritematos sistemic

6.1.1. *Definiţie*

Lupusul eritematos sistemic (*LES*) este o *boală autoimună sistemică ce afectează unul sau mai multe aparate, caracterizată printr-o evoluţie în pusee succesive şi prezenţa frecventă a Ac antinucleari (AAN).*

Severitatea bolii este foarte variabilă, de la forme benigne, cu afectare limitată, cutanată şi articulară, la forme cu afectări viscerale multiple.

6.1.2. *Epidemiologie*

LES este cea mai *frecventă* boală autoimună sistemică, după sindromul Sjögren, având o prevalenţă de 15-50 cazuri/100.000 loc. În SUA, 1,5 milioane de persoane suferă de această boală.

Predomină la *femei* (raport pe sexe F/B = 8-9/1), de *vârstă tânără* (debutează, de obicei, între 15 şi 45 ani, cel mai frecvent între 20 şi 30 ani), dar se poate întâlni şi la bărbaţi, copii şi persoane mai în vârstă. Este de trei ori mai frecventă la *rasa neagră* decât la rasa albă.

În 5-10% dintre cazuri se constată o agregare familială.

6.1.3. *Etiologie*

Etiologia LES este complexă şi insuficient cunoscută. Intervin *factori* multipli: *genetici*, *endocrini* şi *de mediu*.

1. *Factori genetici*. Rolul lor este sugerat de *agregarea familială* a unor cazuri de LES. La gemenii monozigoţi există o concordanţă de 25-50% a LES şi de 70% a anticorpilor antinucleari (AAN). La gemenii dizigoţi şi la rudele de gradul I, riscul de LES este de 5%.

La membrii familiilor pacienţilor cu LES au fost evidenţiate frecvent anomalii imunologice asimptomatice (AAN, hipergamaglobulinemie) sau alte boli autoimune (anemie hemolitică, trombocitopenie, tiroidită).

Riscul de LES este crescut la indivizii cu *HLA DR-2* şi *DR-3* (risc de 2-5 ori mai mare) şi la cei cu *deficite ereditare homozigote ale unor componente ale complementului seric* (C1q, C1r/s, C2, C4) ori ale receptorului C3b. (Se crede că aceste deficite imune se asociază cu o epurare insuficientă a unor Ag proprii sau străine, a căror acumulare ar putea declanşa fenomene de autoimunitate.) De asemenea, au mai fost implicate, neconstant, diverse variante genetice (polimorfism) ale receptorului celulei T (TCR), TNF-α, IL-6, FcγR (receptor pentru fragmentul Fc al IgG) etc.

În fine, LES indus de medicamente apare mai frecvent la persoanele care metabolizează (acetilează) lent aceste medicamente (acetilatori lenţi).

2. *Factori endocrini*. Numeroase argumente epidemiologice sugerează rolul *hormonilor sexuali* în patogeneza bolii. LES afectează în special *femeile de vârstă fertilă* (boala debutează foarte rar înainte de pubertate sau după menopauză). De asemenea, este mai frecvent la indivizii cu *sindrom Klinefelter* (care au un cariotip XXY şi prezintă un hipogonadism hipergonadotrop). La femeile, ca şi la bărbaţii cu LES, s-au constatat niveluri serice mai crescute ale unor *metaboliţi ai estrogenilor* (16-alfa-hidroxi-estrona) şi concentraţii scăzute ale hormonilor androgeni. În plus, boala lupică debutează sau se agravează adesea în timpul *sarcinii*, în perioada *puerperală* sau după administrare de *contraceptive orale* şi *tratamente de substituţie cu estrogeni*, iar cazurile de lupus cu debut după vârsta de 50 de ani au o evoluţie relativ mai benignă.

Estrogenii în exces influenţează sistemul imun, pe de o parte prin favorizarea proliferării limfocitelor B şi a producţiei de Ac şi, pe de altă parte, prin deprimarea limfocitelor T supresor şi T helper-1 (Th1) şi a producţiei de IL-2. Dimpotrivă, androgenii inhibă proliferarea celulelor B şi Th2 şi stimulează populaţia Th1.

Date experimentale şi clinice sugerează rolul posibil al altor tulburări hormonale în patogeneza LES, precum hiperprolactinemia, deficitul de *gonadotrope-releasing-hormone* (GnRH) sau hipofuncţia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

3. *Factori exogeni*. Deşi factorii genetici şi hormonali creează o predispoziţie pentru LES, o serie de factori de mediu sunt implicaţi în declanşarea bolii, iar variabilitatea lor ar putea fi o explicaţie a heterogenităţii manifestărilor bolii şi a evoluţiei sale ondulante, caracterizate prin perioade de activitate şi remisiune. Printre aceşti factori exogeni, se numără agenţi infecţioşi, chimici şi fizici.

Infecţiile pot determina activarea limfocitelor B, distrucţii tisulare cu eliberarea de auto-Ag şi fenomene autoimune prin mecanisme de mimetism molecular. Astfel, diverşi agenţi infecţioşi ar putea, teoretic, să inducă pusee de activitate ale bolii lupice, dar, până în prezent, nu există totuşi dovezi clare în acest sens.

Anumite *medicamente* sunt implicate în precipitarea evoluţiei şi chiar în declanşarea LES. Cele mai bine-cunoscute sunt *procainamida* şi *hidralazina*. Acestea se combină probabil cu unele proteine nucleare (histone), determinând apariţia unui răspuns autoimun. Numeroşi pacienţi trataţi timp îndelungat cu astfel de medicamente dezvoltă AAN, iar

la unii (în special cei care sunt acetilatori lenţi) pot să apară chiar manifestări clinice de LES (*lupus indus de medicamente*). Rolul estrogenilor exogeni a fost menţionat mai sus.

Expunerea la *radiaţii ultraviolete* (RUV), în special de tip B (UVB) poate induce apariţia sau exacerbarea bolii. RUV stimulează producţia de IL-1 şi alterează structura DNA, a RNP şi a altor Ag nucleare din celulele epidermice, putând favoriza reacţii autoimune.

6.1.4. *Patogeneză*

Tulburările imunologice din LES se caracterizează prin: producţie de autoanticorpi, alterarea expresiei unor citokine, perturbarea răspunsului imun şi a imunoreglării.

Producţia de auto-Ac reprezintă anomalia imunologică esenţială în LES. Aceşti auto-Ac (de tip IgG sau IgM) sunt îndreptaţi împotriva a numeroase Ag celulare (nucleare, citoplasmatice şi membranare) şi circulante (Ig, factori ai coagulării).

- *Ac antinucleari* (AAN) (vezi tabelul 1) sunt cei mai caracteristici. Ac anti-ADNdc pot reacţiona încrucişat şi cu alte Ag, inclusiv *constituenţi ai MBG* (laminină, heparan-sulfat, colagen tip IV etc.), iar prezenţa şi titrul lor se corelează adesea cu riscul de nefropatie lupică.

Tabelul 1. *Principalii AAN întâlniţi în LES*

Tip	Sensibilitate	*Specificitate*	Semnificaţie
AAN	> 95%	Nu	Absenţa lor practic exclude LES
Anti-ADNdc	**70%**	*Da*	Risc crescut de nefropatie lupică
Antihistone	50-70%	Nu	Aproape constant întâlniţi în LES indus de medicamente (95%)
Antinucleoproteine („factor lupic")	> 60%	Nu	Sunt implicaţi în formarea *celulei lupice* (un PMN ce a fagocitat material nuclear eliminat de un alt PMN, agresat de Ac antinucleo-proteine)
Anti-Sm	30%	*Da*	Specificitate 99% pentru LES
Anti-RNP	40%	Nu	Asociaţi cu sindromul Raynaud; mai rar, cu nefropatia lupică
Anti-SSa/Ro	30%	Nu	Se asociază cu lupus cutanat subacut, iar la mamele cu anti-Ro, feţii au risc de a dezvolta reacţii de fotosensibilitate, lupus congenital şi bloc A-V congenital. Se asociază, de asemenea, cu sindromul Sjögren (30-70%)
Anti-SSb/La	10%	Nu	Specificitate mare pentru sindromul Sjögren

- *Ac anticitoplasmatici* sunt mai puţin cunoscuţi: Ac antiproteină P ribosomală (se asociază cu risc crescut de psihoză lupică), antimitocondriali, antilizozomali, anti-ARN etc.
- *Ac antimembranari* sunt comuni în LES: Ac antihematii (induc anemie hemolitică), anti-leucocite (determină neutropenie şi limfopenie), antiplachetari, antireceptori (pentru insulină, IL-2 etc.).
- *Ac anti-Ig*, de tip factor reumatoid (IgM anti-IgG) se întâlnesc la 30% dintre pacienţii cu LES, dar şi în alte afecţiuni: poliartrită reumatoidă (85%), sindrom Sjögren (80%), crioglobuliemie mixtă etc., precum şi la persoane sănătoase (mai ales vârstnici).
- *Ac antifosfolipidici* (APL) (vezi subcapitolul „Sindromul anticorpilor antifosfolipidici (SAPL)")

Tabelul 2. *Anomalii ale răspunsului imun şi ale imunoreglării în LES*

Hiperactivitatea limfocitelor B (LB)

- Numărul LB activate, producătoare de Ig, este crescut în sângele periferic
- Anomaliile LB sunt prezente la membrii sănătoşi ai familiilor bolnavilor cu LES şi pot precede instalarea bolii
- LB sunt mai susceptibile de activare policlonală de către Ag specifice
- Nivelurile serice crescute ale IL-6 şi IL-10 pot promova hiperactivitatea LB
- Răspunsul LB la semnale activatoare este anormal

Hiperactivitatea limfocitelor T (LT)

- Numărul LT activate este crescut în sângele periferic
- Procesele precoce ale activării LT sunt anormale
- Funcţiile LT sunt orientate predominant către stimularea LB şi a producţiei de Ig
- LT stimulate produc cantităţi mici de IL-2

Anomalii ale funcţiilor fagocitare

- Celulele fagocitare nu pot lega sau procesa eficient complexele imune
- Fagocitoza celulelor apoptotice este diminuată

Anomalii ale imunoreglării

- Epurarea deficitară a complexelor imune şi a materialelor apoptotice, din cauza unor defecte calitative sau cantitative ale unor componente ale complementului (C2, C4, C1q), ale Fcγ şi ale receptorului celular al C1q
- Activitatea supresoare a celulelor T şi NK este inadecvată
- Controlul idiotipic al producţiei de Ac este dereglat

Prin unirea auto-Ac cu Ag corespunzătoare se formează *complexe imune*. *Anomaliile răspunsului imun şi ale imunoreglării* (vezi tabelul 2) favorizează acumularea şi *depozitarea tisulară* a acestor complexe imune, în special în: glomeruli, interstiţiul renal, plexurile coroide, mezotelii, plexurile capilare din derm şi capilarele alveolare

pulmonare. Aceste complexe imune iniţiază alte *reacţii imunopatologice*: activarea complementului, eliberarea de citokine pro-inflamatorii, factori de creştere, factori chemotactici, enzime lizozomale etc. Rezultă astfel *leziunile inflamatorii tisulare* caracteristice LES, precum şi manifestările *hematologice*.

6.1.5. *Manifestări clinice*

Manifestările clinice ale LES sunt de o mare diversitate. Boala este, de obicei, multisistemică. Tabloul clinic este variabil, în raport cu extensia bolii.

Debutul este variabil, insidios sau acut, de la un debut monosimptomatic (cu artrită, afectare cutanată sau citopenie sangvină) la un debut exploziv, cu alterarea stării generale şi afectare viscerală multiplă de la început. Uneori, debutul poate fi legat de expunerea la anumiţi factori declanşatori: RUV, medicamente, infecţii, intervenţii chirurgicale, sarcină.

Semnele generale sunt aproape întotdeauna prezente în perioadele de activitate a bolii: astenie, febră (80%), scădere ponderală (65-85%).

Manifestările articulare reprezintă manifestarea clinică cea mai frecventă în LES (90%). Pot precede apariţia manifestărilor viscerale cu 6 luni până la 5 ani:

- artralgii, uneori însoţite de redoare matinală;
- poliartrită acută/subacută (evocă RAA);
- poliartrită cronică, afectează cel mai frecvent articulaţiile distale (interfalangiene, metacarpo-falangiene, pumni), bilateral şi simetric, simulând un debut de poliartrită reumatoidă (PR), dar şi articulaţii mari (genunchi). Leziunile de sinovită şi tenosinovită pot duce rareori (15%) la deformări şi dezaxări articulare (*reumatism Jaccoud*), dar (esenţial) lipsesc semnele radiologice de distrucţie articulară (geode şi eroziuni), ca în PR. Artrita lupică trebuie diferenţiată de artritele septice (monoartrite) şi de osteonecroza aseptică;
- osteonecroză aseptică poate interesa capul şi condilii femurali, capul humeral, sau platoul tibial.

Manifestările cutanate şi *mucoase* sunt cel mai frecvent întâlnite, după cele articulare (85%). Sunt de o mare diversitate, dar unele sunt foarte caracteristice pentru LES:

- erupţiile de fotosensibilitate au un aspect nespecific, similar urticariei, localizate în zonele expuse la soare. Se vindecă fără hiperpigmentare sau cicatrici;
- eritemul facial „în fluture" (*vespertillo*) este relativ tipic şi frecvent (50%). Este un eritem maculo-papulos, adesea scuamos, ce interesează aripile nasului şi pometii, respectând şanţul nazo-labial. Poate cuprinde şi regiunile periorbitare, fruntea, decolteul şi faţa dorsală a mâinilor;
- leziunile discoide apar la 20% dintre cazuri, au evoluţie cronică şi pot precede cu mai mulţi ani celelalte manifestări ale LES. Au aspectul unor papule sau plăci eritematoase, cu limite nete şi centrul mai ridicat. Evoluează în trei stadii: eritem, hiperkeratoză şi atrofie. Au aceeaşi localizare ca şi *vespertillo*;

- alopecia este frecventă (70%), de obicei, dispusă în plăci, mai rar, difuză. Poate interesa orice zonă cutanată cu pilozitate. Apare în perioadele de activitate a bolii şi este reversibilă în perioadele de remisiune. Părul este uscat, lipsit de luciu şi friabil;
- *lupus pernio* survine iarna, mimează degerăturile, afectează faţa şi extremităţile membrelor;
- *livedo reticularis* nu este specific LES. Se localizează la nivelul genunchilor, gleznelor şi feţei dorsale a picioarelor. Se poate însoţi de purpură, noduli sau ulceraţii dureroase;
- vasculita cutanată se manifestă prin purpură peteşială şi necrotică, dispusă pe suprafaţa de extensie a antebraţelor, pe membrele inferioare, mâini, degete. Uneori se complică cu necroze, în special digitale. Biopsia arată un aspect de angeită leucocitoclazică;
- alte leziuni cutanate: urticarie hemoragică, noduli subcutanaţi (paniculită lupică), eritem multiform, leziuni buloase, noduli *Osler*, edem angioneurotic etc.;
- leziunile mucoase se întâlnesc la 40% dintre pacienţi: ulceraţii palatine, adesea asimptomatice, ulceraţii ale septului nazal (ce pot determina perforaţii), ale traheei, gingivită erozivă, leziuni discoide.

Manifestările musculare sunt mai rare. Se traduc prin mialgii, uneori miozită (8%), cu localizare predominant proximală, dureri şi oboseală musculară, foarte rar atrofii musculare şi paralizii flasce. Uneori, enzimele musculare sunt crescute. Biopsia musculară poate fi normală sau evidenţiază infiltrate limfoplasmocitare, hialinizare şi atrofii ale fibrelor musculare.

Manifestările pleuropulmonare apar frecvent (65%), chiar în absenţa manifestărilor cutanate şi articulare, uneori ca primă formă de manifestare a bolii. Pot fi asimptomatice.

- pleurezia apare la 40% dintre pacienţi, cu revărsat în cantitate moderată. Lichidul este sero-citrin sau hemoragic, cu caractere de exsudat, celularitate bogată în limfocite; uneori conţine celule lupice. Mai frecvent (56%) se întâlneşte o pleurită uscată;
- pneumonia acută lupică este rară (5-10%) se manifestă prin durere, tuse, dispnee, hemoptizii, raluri crepitante predominant bazale, iar radiologic infiltrate bazale cu aspect clasic de atelectazii lamelare. Este dificil de deosebit de o pneumonie infecţioasă;
- hemoragii alveolare – foarte rare, dar extrem de grave, cu sindrom de detresă respiratorie, febră, hemoptizii, infiltrate difuze bilaterale, anemie acută;
- fibroză pulmonară interstiţială difuză – foarte rară (5%);
- HTA pulmonară – excepţională (1%), dar cu prognostic foarte sever; trebuie diferenţiată de HTAP secundară tromboembolismului pulmonar.

Manifestările cardiace sunt, de obicei, asimptomatice:

- pericardita poate fi minimă, manifestată prin frecături pericardice fugace sau cu revărsat lichidian, evidenţiat radiologic şi ecocardiografic. Rareori poate determina tamponadă. Lichidul pericardic este exsudat; poate conţine celule lupice;
- endocardita verucoasă *Libman-Sachs* apare, mai frecvent, în LES cu SAPL. Afectează valva mitrală sau tricuspidă şi poate fi suspectată în cazul apariţiei unor

sufluri sistolice recente. Necesită diagnostic diferenţial cu suflurile funcţionale şi cu endocardita infecţioasă. De obicei, este asimptomatică, dar se poate complica cu grefă bacteriană şi embolie cerebrală;

- miocardita acută lupică este rară. Se manifestă prin tahicardie, tulburări de ritm şi de conducere, cardiomegalie, insuficienţă cardiacă;
- afectarea coronariană este relativ frecventă, fie secundară coronaritei lupice, fie, mai frecvent, consecinţa aterosclerozei precoce sau a unei tromboze coronare în cadrul SAPL.

Manifestări vasculare:

- fenomenul *Raynaud* apare la 20-30% dintre bolnavi şi poate preceda cu mulţi ani dezvoltarea LES multisistemic;
- gangrena extremităţilor poate să apară în LES cu SAPL sau crioglobulinemie;
- tromboze venoase profunde (10%) se întâlnesc în LES cu SAPL.

Manifestări abdominale:

- tulburările digestive nespecifice (anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale) sunt rare, dar pun probleme de diagnostic diferenţial;
- hepatomegalia se întâlneşte la 30% dintre bolnavi. În 1/3 dintre cazuri se constată enzime hepatice crescute. Biopsia hepatică poate releva leziuni de steatoză sau hepatită;
- vasculita mezenterică are prognostic grav; se prezintă cu dureri abdominale, febră, vărsături; diagnostic CT – semne de ischemie intestinală; complicaţii: hemoragie, infarct sau perforaţie intestinală.

Manifestări hematologice:

- anemia este frecventă în LES (50%). Cel mai adesea este de tip inflamator, normocromă, normocitară, aregenerativă. Anemia hemolitică autoimună se întâlneşte în 10% dintre cazuri, se asociază cu splenomegalie, subicter, hiperbilirubinemie, scăderea haptoglobinei, test Coombs pozitiv. Mai rar, poate să apară o anemie hemolitică microangiopatică, în cadrul SAPL. Alte cauze de anemie pot fi: deficitul de fier, infecţiile, insuficienţa renală cronică;
- leucopenia este frecventă (50%), cu *limfopenie* sau/şi *neutropenie*;
- trombocitopenia autoimună este mai rară, de obicei, moderată; în 10% dintre cazuri poate fi severă (< 50.000/mmc), asociată cu purpură;
- adenopatii moderate, generalizate sau localizate, sunt prezente la 50% dintre cazurile de boală activă, în special, la copii şi tineri;
- splenomegalia moderată se întâlneşte la 20% dintre pacienţi, mai ales la copii. Anatomo-patologic se găsesc leziuni de fibroză periarteriolară.

Manifestări renale:

- afectarea renală survine precoce (în primii 5 ani de la debutul bolii); simptomatică în 40% dintre cazuri: proteinurie, hematurie, insuficienţă renală; necesită PBR pentru diagnostic.

Manifestări neuropsihice

Conform ACR (1999), sindroamele neuropsihice în LES se clasifică astfel:

- *manifestări SNC*: meningita aseptică, boala cerebrovasculară, sindromul demielinizant, cefaleea, mişcările involuntare, mielopatia, convulsiile, starea confuzională acută, anxietatea, disfuncţia cognitivă, tulburările afective şi psihoza.
- *manifestări SNP*: sindromul Guillain-Barré, neuropatia autonomă, mononeuropatia, miastenia gravis, neuropatia craniană, plexopatia şi polineuropatia.

Cele mai frecvente dintre acestea sunt tulburările cognitive, urmate de cefalee, tulburările afective, boala cerebrovasculară, convulsiile şi polineuropatia. Multe dintre aceste manifestări pot fi frecvent atribuite altor cauze, independente de boala lupică *per se* (precum HTA, uremia, corticoterapia, infecţiile etc.), necesitând un diagnostic diferenţial adesea dificil.

În patogeneza tulburărilor neuropsihice din LES sunt implicate mai multe mecanisme: *vasculopatia vaselor mici intracerebrale* (simplă, non-inflamatorie sau, mai rar, inflamatorie), *autoanticorpii* (antifosfolipidici, anti-P ribosomali şi antineuronali) şi *mediatorii inflamaţiei* (IL-6, IFN-a, IL-10, IL-2, metaloproteinaze etc.). Sindromul APL se asociază în special cu manifestări *focale*: accidente cerebrovasculare, convulsii, mişcări involuntare, mielopatie transversă, tulburări cognitive, afectarea vederii şi cefalee.

Diagnosticul acestor complicaţii necesită, de la caz la caz: examen specializat neuropsihiatric, examene serologice, examenul LCR, investigaţii imagistice: CT, RMN (superioară CT) sau PET (foarte valoroasă, dar costisitoare şi puţin accesibilă).

6.1.6. *Explorări paraclinice*

- *Citopenii sangvine* (vezi mai sus).
- *Cindrom inflamator* – inconstant (chiar în pusee); CRP puţin crescută.
- *Ac antinucleari* (AAN) au o *mare sensibilitate diagnostică* (95-99%), astfel încât *un titru AAN < 1/40 practic exclude LES*. Pe de altă parte, AAN au o *specificitate redusă*: pot apare cu frecvenţă variabilă în populaţia sănătoasă (reacţii fals-pozitive), mai ales la titruri mici (32% la titru 1/40, 13% la 1/80, 3% la 1/320), precum şi în alte boli autoimune (sclerodermie, sindrom Sjögren, dermatomiozită etc.), inflamatorii cronice (hepatită cronică), infecţioase, neoplazice, sau induşi de medicamente (vezi secţiunea „Patogeneză"). AAN cu specificitatea cea mai mare pentru LES sunt Ac *anti-ADN dublu-catenar* (ADNdc) şi *anti-Sm* (o mică ribonucleoproteină nucleară).

Titrul AAN, de regulă, *nu este util pentru monitorizarea bolii*, deoarece poate rămâne la valori ridicate chiar şi la pacienţii care sunt în remisiune clinică. Nici titrul Ac anti-Sm nu se corelează cu activitatea clinică a LES. Dimpotrivă, *titrul Ac anti-ADNdc se corelează mai bine cu manifestările clinice* (mai ales cu nefropatia), deşi nici această corelaţie nu este perfectă.

- *Nivelul complementului seric*, în special fracţiile C3 şi C4, se corelează cu activitatea bolii: scade în pusee şi se normalizează în perioadele de remisiune.

- *Ac antifosfolipidici* se întâlnesc frecvent la pacienţii cu LES (40%), chiar şi la cei fără AAN, precum şi la cei fără semne de activitate clinică. Se asociază cu complicaţii trombo-embolice şi obstetricale. Trebuie căutaţi sistematic.
- Determinarea *Ac antiproteine SR*, recent introdusă în practică, are o sensibilitate şi o specificitate pentru diagnosticul LES similare Ac anti-ADNdc (fiind astfel utilă pentru diagnosticul cazurilor cu Ac anti-ADNdc negativi).
- *Ac anti-C1q* au, dintre testele serologice, specificitatea cea mai ridicată pentru diagnosticul unui *puseu de nefropatie lupică*.
- *Alte anomalii imunologice*: factor reumatoid, crioglobuline, complexe imune circulante.
- *Alte explorări*: biopsia cutanată, biopsia renală, examene imagistice etc. – sunt indicate în funcţie de particularităţile clinice ale fiecărui pacient.

6.1.7. *Criterii de diagnostic şi clasificare a LES* (American College of Rheumatology, *1982, 1997)*

1. *Erupţie malară* în aripi de fluture – eritem malar fix, plan sau reliefat, care respectă şanţul nazo-labial;
2. *Erupţie de lupus discoid* – placarde eritematoase reliefate, cu scuame keratozice aderente şi dopuri cornoase foliculare, cicatrici atrofice ce pot să apară pe leziunile vechi;
3. *Fotosensibilitate* – erupţie cutanată secundară expunerii la soare, relevată de anamneză sau observată de medic;
4. *Ulceraţii bucale* sau *nazo-faringiene* – de obicei, dureroase, constatate de medic;
5. *Poliartrită* neerozivă – ce afectează cel puţin două articulaţii periferice, caracterizată prin durere, tumefacţie sau epanşament articular;
6. *Pleurezie* sau *pericardită* – epanşamente sau frecătură pleurală/pericardică;
7. *Afectare renală* – proteinurie > 0,5 g/24 h sau cilindrurie (c. hematici, leucocitari, celulari sau micşti);
8. *Afectare neurologică* – convulsii sau psihoză, în absenţa unei cauze medicamentoase sau metabolice (insuficienţă renală, acidoză, diselectrolitemii);
9. *Afectare hematologică* – anemie hemolitică cu hiperreticulocitoză sau leucopenie < 4.000/mm^3, sau limfopenie < 1.500/mm^3 sau trombocitopenie < 100.000/mm^3;
10. *Tulburări imunologice* – Ac anti-ADNdc sau Ac anti-Sm sau APL (antiprotrombinază, anticardiolipinici sau serologie luetică disociată);
11. *Ac antinucleari* în titru anormal, în absenţa unui medicament inductor.

Diagnosticul pozitiv necesită prezenţa a minimum 4 dintre aceste 11 criterii.

În practică, dacă sunt prezente două criterii clinice sugestive, se va determina titrul AAN. Dacă acesta este < 1/40 şi există o alternativă de diagnostic verosimilă, se poate exclude LES. Dacă nu există altă explicaţie, rămâne în discuţie diagnosticul de LES

cu AAN negativi sau LES incomplet. Dacă titrul este ≥ 1/40, se recurge la alte explorări complementare (hemoleucograma, creatinina, sumarul de urină, Ac anti-ADNdc, anti-Sm şi APL) : 0-3 criterii = absenţa LES sau LES incomplet ; ≥ 4 criterii = LES.

6.1.8. *LES indus de medicamente*

O serie de medicamente pot determina un sindrom *lupus-like*, manifest clinic sau numai prin apariţia AAN sau pot agrava un LES preexistent. Lista acestor medicamente este lungă (> 80), dar cel mai frecvent au fost implicate : *hidralazina*, *procainamida*, *diltiazemul*, *amiodarona*, *etanerceptul*, *HIN*, *sulfasalazina*. Indivizii acetilatori lenţi şi cei cu HLA-D3 prezintă o predispoziţie genetică pentru această formă de LES. Când apar manifestări clinice, acestea sunt, de regulă, minore : subfebrilităţi, artralgii, mialgii, rash, fotosensibilitate, pleurezie, hepatosplenomegalie. Nefropatia şi tulburările neurologice sunt extrem de rare. Din punct de vedere serologic, Ac anti-ADNdc se întâlnesc rar, iar nivelul complementului seric este normal, în schimb *Ac antihistone* sunt aproape constanţi. Întreruperea administrării medicamentului inductor este indicată *numai dacă pacientul prezintă manifestări clinice*. După sistarea acestuia, boala este *reversibilă* complet după câteva luni (până la 2 ani). Uneori, pentru controlul simptomatologiei, pot fi necesare cure scurte cu AINS, hidroxiclorochină sau corticoizi în doze mici.

6.1.9. *LES şi sarcina*

1. *Influenţa sarcinii asupra LES*

Sarcina creşte *riscul declanşării unui puseu evolutiv*, în special în trimestrul III şi postpartum. Este prudent să nu se planifice o sarcină decât într-o perioadă de remisiune prelungită ≥ 1 an. De asemenea, sarcina este contraindicată în caz de nefropatie evolutivă cu insuficienţă renală, precum şi al altor afectări viscerale (cardiacă, neurologică).

2. *Influenţa LES asupra sarcinii*

Avorturile spontane repetate, *naşterile premature* şi *preeclampsia* sunt de circa trei ori mai frecvente la pacientele cu LES decât la femeile sănătoase. Aceste complicaţii sunt asociate, de regulă, cu SAPL. Unii copii se pot naşte cu LES neonatal (rar). Lehuzele cu LES pot alăpta, totuşi alimentaţia artificială pare de preferat (pentru ca mama să-şi poată lua în continuare medicaţia imunosupresoare).

6.1.10. *Evoluţie. Complicaţii. Prognostic*

Este extrem de *variabilă*, de la forme benigne la forme foarte grave. Gravitatea este dată, în special, de afectarea renală şi SNC. Evoluţia se produce, de regulă, cu *pusee* şi

remisiuni succesive, imprevizibile. Episoadele de activitate ale bolii apar fie spontan, fie sunt declanşate de *factori precipitanţi*, precum infecţiile, stresul, expunerea la soare/RUV, sarcina, medicamentele. Remisiunile se pot produce spontan sau ca răspuns la tratament.

Prognosticul LES s-a ameliorat mult în ultimii 30 de ani, datorită progreselor realizate în cunoaşterea mecanismelor, diagnosticului şi a tratamentului bolii. În prezent, *supravieţuirea la 10 ani a pacienţilor este > 90-95%*. Cauzele de mortalitate sunt: *activitatea proprie a bolii*, *complicaţiile infecţioase*, *complicaţiile iatrogene* şi *accidentele cardiovasculare*. Factori de prognostic negativ sunt: *debutul bolii în copilărie sau adolescenţă*, *afectarea renală* şi *afectarea SNC*.

6.1.11. *Tratament*

Tratamentul LES depinde de localizarea şi severitatea bolii. Pentru simplificare, LES poate fi clasificat ca:

- *uşor*: febră, rash, artrită, serozită, cefalee;
- *sever*: anemie hemolitică, purpură trombocitopenică, revărsate pleurale sau pericardice masive, vasculită acută a extremităţilor sau a tractului digestiv, nefropatie, afectare SNC.

6.1.11.1. *Măsuri generale*

Se recomandă *a fi evitate*:

- *expunerea la soare sau RUV* (în special de tip B), chiar în lipsa istoricului de fotosensibilitate: evitarea băilor de soare, protecţie vestimentară sau cosmetică;
- *contactul cu persoane cu infecţii virale* (infecţiile sunt responsabile de circa 85% dintre acutizările LES). Infecţiile diagnosticate trebuie tratate prompt şi corect;
- *medicamentele susceptibile de a induce sau agrava boala* trebuie prescrise cu prudenţă (contraindicaţie relativă);
- *imunizările (vaccinările) nu se fac cu vaccinuri vii* şi niciodată în cursul corticoterapiei de atac. În rest, ele pot fi chiar indicate la pacienţii cu LES şi risc crescut de infecţii;
- *transfuziile de sânge* sau derivate se efectuează rar şi numai sub strictă supraveghere, mai ales la bolnavii cu anemie hemolitică;
- *contraceptivele orale ce conţin estrogeni*. Pot creşte riscul de tromboze la pacientele cu SAPL, iar dispozitivele intrauterine prezintă risc de inflamaţie/infecţie locală. Ca urmare, se recomandă contraceptivele orale exclusiv pe bază de progesteron sau cele locale (prezervativ, spermicide);
- *sarcina* în timpul puseelor de activitate a bolii sau în prezenţa unei afectări viscerale (insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă, LES neurologic).

6.1.11.2. *Tratamentul afectării articulare şi cutanate*

Pacienţii cu *lupus cutanat izolat*, inclusiv discoid, evoluează rareori către LES şi răspund, de obicei, favorabil la tratamente topice (unguente). *Corticosteroizii topici fluorinaţi* (Fluocinolon, Flumetazon pivalat etc.), în asociere cu hidroxiclorochina, sunt cel mai des folosiţi. Mai recent, preparate topice cu *tacrolimus* şi *pimecrolimus* s-au dovedit eficace la serii mici de pacienţi.

Pentru *artralgiile* simple, se pot folosi *AINS* sau, mai bine, *analgezice* obişnuite (AINS având riscul unor efecte adverse gastrointestinale, renale şi cardiovasculare).

Hidroxiclorochina (un antimalaric de sinteză) rămâne terapia de bază pentru pacienţii cu forme uşoare de LES, mai ales cu artralgii/artrită, rash, alopecie şi ulceraţii orale sau genitale. Se administrează iniţial în doză de 200 mg/zi (doza-test), după care se creşte la 400 mg/zi (doza de atac); ameliorarea simptomatologiei permite revenirea la 200 mg/zi, după 3-4 săptămâni (doza de întreţinere). Majoritatea bolnavilor răspund după 1-2 luni de tratament, iar unii chiar după 6 luni (de aceea, nu se poate afirma ineficacitatea tratamentului mai devreme de 6 luni). După obţinerea remisiunii, doza de întreţinere se administrează cu intermitenţă: 5 zile/săptămână sau 20 zile/lună, timp de 6-12 luni. Hidroxiclorochina are şi un uşor efect antitrombotic şi hipolipemiant. În general, este bine tolerată, singurul risc serios fiind cel de retinopatie; de aceea, pacienţii necesită control oftalmologic odată sau de două ori pe an. Un alt efect advers posibil este rash-ul (5-10%).

În formele rezistente se pot folosi corticoterapia sistemică în doze mici (*prednison*, 10 mg/zi) sau *metotrexat* 7,5-15 mg/săptămână.

6.1.11.3. *Tratamentul anemiei hemolitice*

Corticosteroizii reprezintă tratamentul de elecţie al anemiei hemolitice din LES. Aproximativ 75% dintre pacienţi răspund bine la corticoizi, dar adesea sunt necesare doze mari. La pacienţii corticodependenţi sau corticorezistenţi, tratamentul este mai dificil. Au fost încercate *azatioprina*, *ciclosporina*, *Ig i.v.*, *MMF* şi *danazolul*, cu rezultate variabile. *Splenectomia* este considerată ultima resursă terapeutică, deoarece, pe lângă riscul operator, se poate complica cu vasculită cutanată sau infecţii severe.

6.1.11.4. *Tratamentul afectării pleuropulmonare*

Tratamentul *pleureziei lupice* depinde de severitatea acesteia. Revărsatele pleurale mici, asimptomatice nu necesită tratament specific. *AINS* pot fi eficiente pentru tratarea pleureziilor moderate. Pentru formele mai severe sau la pacienţii care se află deja sub corticoterapie, sunt adesea necesare doze crescânde de *corticosteroizi*. Pe

termen lung, se poate folosi *hidroxiclorochina*. Procedee invazive, precum drenajul pleural sau pleurodeza, sunt rareori indicate.

Tratamentul *pneumoniei interstiţiale cronice* este puţin cunoscut. Corticoizii, imunosupresoarele sau agenţii citotoxici pot fi eficace, dar nu au fost publicate studii controlate. *Pneumonia acută lupică* răspunde bine, de cele mai multe ori, la *corticoizi*, dar formele corticorezistente necesită *agenţi imunosupresori*. *Hipertensiunea arterială pulmonară* din LES se tratează esenţialmente cu *vasodilatatoare*, ca şi hipertensiunea pulmonară primitivă, dar are un prognostic rezervat; unii autori recomandă asocierea de corticosteroizi sau anticoagulante şi imunosupresoare.

La pacienţii cu *tromboembolism pulmonar* recurent în cadrul SAPL secundar, se indică tratament *anticoagulant* pe termen nelimitat. Dacă acesta nu este suficient, se asociază corticoizi şi imunosupresoare.

6.1.11.5. *Tratamentul afectării orale şi digestive*

Leziunile mucoasei orale se tratează cel mai frecvent cu *hidroxiclorochină*. Steroizii şi azatioprina sunt rezervate cazurilor mai severe. Opţiuni de linia a doua sunt: thalidomida, ciclosporina, metotrexatul şi dapsona. Igiena bucală, folosirea băilor de gură cu clorhexidină sau a gargarei cu apă oxigenată ori cu geluri de steroizi sunt metode adjuvante utile. Infecţiile bucale trebuie tratate prompt cu antibiotice.

Leziunile esofagiene şi gastrice, pe lângă terapia patogenică, pot necesita medicaţie simptomatică, precum *antiacide*, *inhibitori ai pompei de protoni sau prokinetice*. Pacienţii care primesc AINS timp îndelungat necesită tratament protector gastric cu inhibitori ai pompei de protoni (superiori agenţilor anti-H2 şi misoprostolului).

Tratamentul *vasculitei mezenterice* cuprinde: *repaus digestiv* total, bolusuri de *metilprednisolon i.v.* sau doar prednison p.o., eventual, în asociere cu *ciclofosfamidă* sau azatioprină. Infarctul şi perforaţia intestinală necesită *intervenţie chirurgicală* de urgenţă.

6.1.11.6. *Tratamentul afectării cardiace*

Pericardita uşoară răspunde la *AINS* sau *corticoizi* în doze medii (prednison 0,5 mg/kg/zi). Formele severe sau cu tamponadă necesită corticoizi în doze mari, adesea i.v. (metilprednisolon 1 g/zi × 3 zile). La pacienţii cu pericardită cronică recurentă, MMF, metotrexatul, azatioprina sau Ig i.v. pot fi benefice. Procedeele invazive, precum pericardiocenteza, fereastra pericardică sau exereza pericardică sunt rareori necesare.

Endocardita Libman-Sachs, fiind asimptomatică în majoritatea cazurilor, *de obicei, nu necesită tratament* specific. Dacă este descoperită în timpul unui puseu de activitate al LES, se recurge la prednison 1 mg/kg/zi, mai ales în absenţa SAPL. Dacă este depistată într-un stadiu tardiv al bolii, necesită doar supraveghere şi

profilaxia endocarditei infecţioase, iar în cazul apariţiei unor disfuncţii valvulare hemodinamic semnificative, se indică intervenţie chirurgicală (de preferinţă, protezare mecanică).

Miocardita lupică trebuie tratată cu doze mari de corticoizi, chiar în formele uşoare. În cazurile severe, se recurge la metilprednisolon i.v., urmat de prednison p.o. Ciclofosfamida, azatioprina şi Ig i.v. pot fi benefice.

Coronarita lupică necesită, de asemenea, doze mari de corticoizi. În *boala coronariană* asociată cu SAPL şi/sau ateroscleroză, se recomandă *anticoagulante*, *antiagregante plachetare* şi *vasodilatatoare*. Insuficienţa cardiacă se tratează ca şi în alte cardiopatii.

6.1.11.7. *Tratamentul afectării neurologice*

Prima etapă este identificarea şi tratarea posibililor *factori agravanţi*, precum HTA, infecţiile şi tulburările metabolice. Terapia *simptomatică*, cu antidepresive, antipsihotice sau anticonvulsivante, trebuie luată în considerare, când este cazul. Medicaţia *imunosupresoare*, cuprinzând corticoizi în doze mari, ciclofosfamidă, azatioprină şi micofenolat mofetil, este utilizată după protocoale variabile, în absenţa unor studii controlate de eficacitate. În majoritatea cazurilor se folosesc *asocieri de steroizi cu imunosupresoare*. Terapia *anticoagulantă* este indicată întotdeauna în prezenţa manifestărilor neurologice focale asociate cu SAPL, pe termen nelimitat.

6.2. Nefropatia lupică (NL)

Afectarea renala apare, de obicei, în primul an de la debutul LES. Depozite intrarenale de Ig sau C se găsesc la aproape toţi pacienţii cu LES, dar manifestări clinice apar la 50-75% dintre ei.

6.2.1. *Patogeneză*

NL are o patogeneză autoimună, care implică mai multe mecanisme.

Ac anti-ADNdc se leagă de celulele endoteliale şi mezangiale, atât direct (printr-o reacţie încrucişată cu Ag glomerulare), cât şi indirect (prin intermediul unor „punţi" formate de Ag nucleare). De asemenea, aceşti Ac pot pătrunde în interiorul celulelor glomerulare şi tubulare renale (ca şi în celule extrarenale), având ca efect fie proliferarea, fie apoptoza acestora. În fine, ei sunt capabili să inducă eliberarea unor interleukine (IL-1, IL-6, IL-8), factori de creştere (TGFβ), molecule de adeziune (ICAM-1) şi factori proagreganţi (factorul von Willebrand), ceea ce sugerează rolul lor patogenic în generarea leziunilor glomerulare.

Nucleosomii (complexe ADN-histone) sunt eliberaţi de celule apoptotice. Ei mediază legarea AAN de tip IgG de constituenţi ai MBG (heparan-sulfatul) şi sunt capabili să inducă activarea celulelor T.

Activarea complementului pe calea clasică de către complexele imune reprezintă unul dintre mecanismele majore ale leziunilor tisulare. Ea generează anafilatoxinele C3a şi C5a, factorul C3b şi complexul de atac membranar C5b-9. Factorii C3a, C5a şi C3b se leagă de celulele inflamatorii, determinând activarea acestora, precum şi de celulele glomerulare, stimulând proliferarea lor. Pe de altă parte, unele componente ale complementului par să aibă un rol protector, având în vedere că deficitele genetice de C1q, C2 sau C4 se asociază cu un risc crescut de LES (de exemplu, pacienţii cu carenţă totală de C1q sau C4 dezvoltă LES în proporţie de peste 90%).

Speciile reactive ale azotului (NO) şi ale oxigenului (ROS) joacă şi ele roluri patogenice în NL din diferite modele experimentale. Se crede că unul dintre mecanismele majore prin care micofenolatul de mofetil (MMF) poate induce remisiunea NL este inhibarea NO-sintetazei intrinseci (iNOS). De asemenea, agenţi antioxidanţi, precum N-acetil-cisteina, au demonstrat un efect benefic în NL la şoareci de experienţă.

6.2.2. *Anatomie patologică*

A. Leziuni glomerulare
B. Leziuni tubulointerstiţiale
C. Leziuni vasculare

A. *Leziunile glomerulare*

Sunt clasificate în *6 clase* (după *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*, 2004):

Clasa I: NL mezangială minimă – glomeruli optic normali, dar cu depozite imune mezangiale în IF/ME.

Clasa II: NL mezangială proliferativă – creşterea matricei şi/sau hipercelularitate mezangială în MO, cu depozite imune predominant mezangiale în IF/ME.

Clasa III: NL focală – leziuni active sau inactive focale (< 50% glomeruli afectaţi), segmentale sau globale, endo- şi/sau extracapilare, cu depozite imune subendoteliale:

- III A: NL focală proliferativă, activă;
- III A/C: NL focală proliferativă şi sclerotică;
- III C: NL focală sclerotică, inactivă.

Clasa IV: NL difuza – leziuni active sau inactive difuze (≥ 50% glomeruli afectaţi), segmentale sau globale, endo- şi/sau extracapilare, cu depozite imune subendoteliale:

- IV A: NL difuză proliferativă, activă;
- IV A/C: NL difuză, proliferativă şi sclerotică;
- IV C: NL difuză sclerotică, inactivă.

Clasa V: NL membranoasă – depozite imune subepiteliale ori sechele morfologice ale acestora în MO, ME sau IF. Poate surveni în asociere cu clasa III sau IV.

Clasa VI: NL avansată sclerotică – ≥ 90% glomeruli sclerozaţi.

Din punct de vedere *prognostic*,

NL proliferative (clasele III şi IV) se clasifică astfel:

1. *Forma uşoară*: NL proliferativă focală (clasa III) fără leziuni histologice severe (precum crescents, necroză fibrinoidă sau indice de cronicitate > 3) şi fără manifestări clinice severe (funcţie renală normală, proteinurie < 3 g/zi).
2. *Forme intermediare*:
   - NL cu caracteristicile de „formă uşoară" descrise mai sus, dar care este rezistentă la terapia iniţială de inducţie, sau răspunde parţial, sau răspunde tardiv (> 6 luni);
   - NL proliferativă focală (clasa III) cu leziuni histologice severe sau creşterea cu ≥ 30% a creatininemiei;
   - *NL proliferativă difuză (clasa IV) fără leziuni histologice severe.*
3. *Forme severe*:
   - NL moderat-severă, definită la fel ca formele intermediare, dar care nu se remite după 6-12 luni de tratament;
   - NL proliferativă focală sau difuză, cu insuficienţă renală şi necroză fibrinoidă sau crescents în > 25% dintre glomeruli;
   - NL mixtă, proliferativă şi membranoasă;
   - NL proliferativă cu indice mare de cronicitate, cu sau fără indice mare de activitate (adică, indice de cronicitate > 4 sau indice de cronicitate > 3, cu indice de activitate > 10);
   - NL rapid progresivă (dublarea creatininemiei în mai puţin de 3 luni).

NL membranoasă (clasa V) se clasifică astfel:

1. Forma uşoară: proteinurie < 3 g/zi, cu funcţie renală normală;
2. Forma intermediară: proteinurie ≥ 3 g/zi, cu funcţie renală normală;
3. Forma severă: proteinurie ≥ 3 g/zi, cu insuficienţă renală (creşterea cu cel puţin 30% a creatininemiei).

B. *Leziunile tubulointerstiţiale*

Patogeneza acestor leziuni este neclară, dar severitatea lor se corelează cu prognosticul bolii. Se constată leziuni inflamatorii, fibroză, alterări ale epiteliului tubular. Uneori, în IF apar depozite granulare sau liniare de Ig de-a lungul MBT.

C. *Leziunile vasculare*

Tromboza arterei sau a venei renale este legată de prezenţa *Ac antifosfolipidici* (APL). Afectează sever funcţia renală.

Vasculita necrozantă a vaselor mici intrarenale se caracterizează prin depozite de CI vasculare şi se manifestă clinic prin insuficienţa renală fără proteinurie şi fără modificarea sedimentului urinar.

Microangiopatia trombotică este, de asemenea, legată de prezenţa APL. Există şi cazuri în care LES se asociază cu o purpură trombocitopenică trombotică (PTT).

6.2.2.1. *Rolul PBR în LES*

Puncţia-biopsie renală este utilă pentru :

- diagnosticul de LES (rar) ;
- clasificarea NL ;
- stabilirea prognosticului ;
- urmărirea evoluţiei (prin biopsii repetate).

Transformarea, în timp, a unei clase de NL în alta este posibilă (20-30%). Mai frecvent, formele mai uşoare se transformă în forme mai severe (clasa II în clasa III/IV sau clasa III în clasa IV). Rareori, se poate constata transformarea claselor II, III sau IV în clasa V (forme cu mecanism patogenic diferit). Transformarea este *imprevizibilă*, dar adesea poate fi anunţată de *agravarea proteinuriei sau a funcţiei renale*.

6.2.2.2. *Markeri histologici de activitate şi de cronicitate*

A. *Markeri de activitate :*

- proliferarea celulară endocapilară ;
- proliferarea celulară extracapilară (semiluni celulare) ;
- trombi ;
- necroza fibrinoidă ;
- infiltrat inflamator glomerular sau interstiţial.

Fiecare element este notat cu un punctaj de la 0 la 3, în funcţie de severitate. Un scor de activitate crescut indică necesitatea tratamentului imunosupresiv.

B. *Markeri de cronicitate :*

- scleroza glomerulară ;
- semiluni fibroase ;
- fibroza interstiţială.

Fiecare element este notat de la 0 la 3, în funcţie de severitate. Un scor de cronicitate crescut are o semnificaţie prognostică negativă pentru funcţia renală.

Tabelul 3. *Corelaţii anatomo-clinice*

Forma histologică	Manifestări clinice	Prognostic renal	Tratament imunosupresiv
NL mezangială	AUA; rar SN, HTA sau IR	Excelent	Nu
NL focală	AUA, adesea SN, HTA şi IR	Variabil	Da
NL difuză	SN, HTA şi IR frecvente	Variabil	Da
NL membranoasă	De obicei, SN	Variabil	Da
NL sclerozantă	IRC + HTA	Stadiu final al clasei IV/V	Nu
Nefrita tubulo-interstiţială	Acidoza tubulară de tip I (distală), hiper-/hipokaliemie	Negativ	Da
Vasculita renală prin depozite de CI	IRA	Negativ	Da
Microangiopatia trombotică	IRA, HTA severă APL	Variabil	Nu (plasmafereză, anticoagulante)
Tromboza de venă renală	SN + APL	Variabil	Nu (anticoagulante)

6.2.3. *Manifestări clinice*

Debutul este variabil, prin una dintre formele următoare:

- *anomalii urinare asimptomatice*: hematurie microscopică, proteinurie;
- *sindrom nefrotic* (SN) (40%);
- excepţional, *IRA oligurică* (în caz de vasculită severă cu tromboze capilare sau semiluni epiteliale);
- IRC.

Forme clinico-evolutive:

- *anomaliile urinare asimptomatice* (AUA) pot persista mulţi ani, având o evoluţie ondulatorie, cu recidive şi remisiuni;
- *sindromul nefrotic* evoluează lent progresiv spre IRCT în aproximativ 10 ani;
- *sindromul nefrotic cu IR de la debut*, în lipsa tratamentului adecvat, evoluează spre IRCT sau deces prin alte complicaţii în aproximativ 2 ani;
- *vasculita renală*, rară, poate evolua cu HTA malignă (complicată cu edem papilar, IRA, encefalopatie), IR rapid progresiva sau IRA oligo-anurică;
- *microangiopatia trombotică* se manifestă prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, afectare neurologică şi IRA. Apare mai frecvent la femei gravide cu APL.

6.2.4. *Monitorizarea NL*

Titrul *ANA* nu se corelează nici cu severitatea, nici cu activitatea NL.

Ac anti-ADNdc se corelează mai bine atât cu clasa ISN/RPS (sunt, de regulă, mai crescuţi în formele proliferative – clasele III şi IV – decât în forma membranoasă – clasa V), cât şi cu activitatea LES. Creşterea titrului acestor Ac prezice adesea o exacerbare a NL, dar această corelaţie nu este suficient de puternică pentru a impune tratarea preemptivă a unui pacient la care se constată creşterea Ac, ci doar o supraveghere clinică mai atentă.

Ac antinucleosomi şi *anti-C1q* ar putea fi mai valoroşi pentru estimarea riscului apariţiei unui puseu de NL. Rolul lor este încă în curs de evaluare.

Corelaţia nivelului seric al unor *factori ai complementului* cu gradul de activitate a bolii sau cu riscul unui puseu de NL este discutabilă. Scăderea C3 şi/sau a C4 nu impun modificarea tratamentului imunosupresor, dar, la fel ca şi creşterea titrului Ac anti-ADNdc, indică necesitatea unei monitorizări clinice mai atente a pacienţilor.

Dozarea concentraţiei urinare a unor citokine (ca IL-2) ar putea fi utilă pentru urmărirea NL, dar această metodă are o accesibilitate restrânsă.

6.2.5. *Evoluţie. Prognostic*

Remisiunea (sau *răspunsul la tratament*) se defineşte prin scăderea proteinuriei la < 1 g/zi (sau $< 0,3$ g/zi la cazurile de NL diagnosticată mai recent de 6 luni), albuminemie normală, sediment urinar inactiv şi funcţie renală stabilizată sau ameliorată.

Remisiunea parţială (răspunsul parţial) înseamnă scăderea semnificativă a proteinuriei (cu $\geq 50\%$ şi < 3 g/zi, dacă proteinuria a fost iniţial nefrotică, sau ≤ 1 g/zi, dacă proteinuria a fost iniţial subnefrotică) şi stabilizarea sau ameliorarea funcţiei renale.

Eşecul terapeutic reprezintă persistenţa unei proteinurii ≥ 3 g/zi, sau a oricărei proteinurii asociate cu albuminemie < 3 g/dl, sau deteriorarea progresivă a funcţiei renale (creşterea creatininemiei cu $> 30\%$ sau cu $> 0,3$ mg/dl) după primele 6-12 luni de tratament.

Puseele de activitate (sau *recăderile*) survin la 30-70% *dintre pacienţii la care s-a obţinut remisiune* şi se află sub terapie de întreţinere. Ele pot fi de două tipuri:

- *proteinuric*: creşterea proteinuriei cu > 2 g/zi, sau cu $> 0,5$ g/zi, dar cu albuminemie $< 3,5$ g/dl, sau cu $> 50\%$, dacă proteinuria a fost redusă în urma terapiei de inducţie, dar s-a menţinut tot la nivel nefrotic;
- *nefritic*: *uşor* (sediment urinar activ, cu eritrocite dismorfice şi cilindri celulari), *moderat* (sediment urinar activ şi proteinurie ≥ 1 g/zi) sau *sever* (sediment urinar activ şi creşterea stabilă a creatininemiei cu $> 30\%$ într-o perioadă ≤ 6 luni).

Factorii de risc pentru apariţia recăderilor sunt:

- factori demografici: vârsta tânără, sexul masculin, rasa neagră;
- factori ce ţin de activitatea bolii: LES sever, HTA, scoruri ridicate de activitate clinică a bolii;
- factori ce ţin de tratament: întârzierea iniţierii terapiei, întârzierea obţinerii remisiunii, remisiunea parţială;
- factori serologici: C4 scăzut, creşterea Ac anti-ADNdc.

Datorită progreselor terapeutice din ultimii ani, prognosticul NL s-a ameliorat considerabil: supravieţuirea renală este de circa 90%, după 5 ani, şi de 80%, după 10 ani de la stabilirea diagnosticului. În 10 ani, rata deceselor este de 5-10%, iar cea a IRC terminale de 5-15%.

Factorii de prognostic negativ sunt:

- factori demografici şi sociali: vârsta tânără, sexul masculin, rasa neagră, nivelul socioeconomic scăzut;
- factori imunologici: titrul crescut al Ac anti-ADNdc, Ac anti-C1q, APL;
- factori histologici: clasele III şi IV, indicii de activitate şi cronicitate, proliferarea extracapilară, necroza fibrinoidă, atrofia tubulară şi fibroza interstiţială, transformarea histologică, trombozele capilare;
- factori clinico-biologici: creşterea creatininemiei, sindromul nefrotic, absenţa remisiunii în primul an, HTA persistentă, hipocomplementemia, anemia, puseele de NL;
- factori legaţi de tratament: lipsa complianţei pacientului, introducerea tardivă a ciclofosfamidei, corticoterapia izolată (*vs* combinaţia corticoterapie + ciclofosfamidă).

6.2.6. *Tratament*

6.2.6.1. *Tratamentul nefroprotector nespecific*

Tratamentul proteinuriei. Deşi dovezile directe în NL lipsesc, având în vedere rezultatele studiilor de la pacienţii cu alte tipuri de nefropatii glomerulare, se recomandă tratament cu IECA tuturor pacienţilor cu NL la care proteinuria persistă după 6 luni de terapie imunosupresoare.

Tratamentul HTA. Hipertensiunea arterială este un factor de risc major renal şi cardiovascular. Obiectivul este, ca şi în alte nefropatii, un nivel al TA < 130/80 mmHg sau < 125/75 mmHg, dacă proteinuria este > 1 g/zi. Iniţierea tratamentului se face, de preferinţă, cu un *IECA* (sau un ARA II, dacă există contraindicaţii/efecte adverse ale IECA). În treapta a doua se introduce un *diuretic* thiazidic sau, în cazurile cu sindrom nefrotic ori creatininemie > 2 mg/dl, un diuretic de ansă. În treapta a treia se adaugă un *ARA II* (cu condiţia să nu existe hiperkaliemie > 5 mEq/l), şi, în fine, dacă tot nu este suficient, se va recurge, suplimentar, la un antagonist calcic non-dihidropiridinic sau la un beta-blocant.

Alte măsuri: *reducerea aportului proteic* la 0,8-1 g/zi la pacienţii cu insuficienţă renală (chiar în stadiul incipient), *evitarea aportului hidric excesiv*, *oprirea fumatului*.

6.2.6.2. *Tratamentul imunosupresor*

Este ghidat atât de elemente *histologice*, cât şi *clinice*.

NL mezangială (clasele I şi II) are un prognostic renal bun întotdeauna şi nu necesită terapie imunosupresivă.

A. *Tratamentul NL proliferative (clasele III şi IV)*

În ultimii 10 ani, o serie de studii au demonstrat că terapia combinată corticosteroizi + ciclofosfamidă (CYC) este mai eficientă decât fiecare din cele două medicamente în parte, devenind astfel regimul standard de tratament al formelor severe de LES. Pentru CYC, administrarea intermitentă, în bolusuri i.v., este preferabilă administrării continue p.o., datorită toxicităţii mai reduse. Totuşi, acest regim nu este eficient decât la maximum 80% dintre pacienţi şi, pe de altă parte, se asociază cu riscul unor efecte adverse serioase, precum infecţiile, toxicitatea gonadală şi neoplaziile. Ca urmare, în ultimii ani au fost căutate noi variante terapeutice.

Tratamentul imunosupresor are două faze : *de inducţie* şi *de menţinere* a remisiunii.

A.1. Tratamentul de inducţie a remisiunii

Acest tratament se adresează oricărui puseu de activitate a NL, urmărind obţinerea remisiunii.

Protocolul standard, dezvoltat de *National Institute of Health* (*NIH*), cuprinde :

- *CYC în bolusuri i.v. lunare de 0,5-1 g/m² suprafaţă corporală, timp de 6 luni*, în asociere cu
- *metilprednisolon (MP) i.v. 1 g/zi × 3 zile consecutive la începutul fazei de inducţie, urmat de prednison (PDN) p.o. 0,5-1 mg/kg/zi ca doză iniţială, care se reduce apoi treptat.* Unii clinicieni preferă să administreze lunar bolusuri de MP i.v., simultan cu bolusurile de CYC. Alţii recomandă corticoterapia i.v. doar în cazurile severe şi corticoterapie orală în cele moderate.

Studiul european *Euro-Lupus Trial* a impus o nouă schemă de tratament, mai puţin agresivă, constând în *6 bolusuri de 0,5 g CYC administrate la intervale de două săptămâni*, schemă care s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca şi schema NIH, dar a fost asociată cu un risc mai mic de complicaţii infecţioase. De remarcat, totuşi, că acest studiu a inclus predominant pacienţi de rasă albă (85%) şi cu afectare renală moderată (proteinurie subnefrotică şi creatininemie medie normală), având deci un prognostic relativ bun.

CYC poate fi administrată şi *p.o.*, continuu (1-3 mg/kg/zi), cu o eficacitate uşor superioară faţă de administrarea i.v., dar cu o rată a efectelor adverse mai mare.

Folosirea *azatioprinei* (*AZA*) în faza de inducţie, în locul CYC, a fost propusă şi testată cu succes în unele studii de mică amploare (eficienţă bună, toxicitate mai mică), dar experienţa acumulată este insuficientă pentru a susţine această opţiune terapeutică.

Micofenolatul de mofetil (*MMF*) inhibă sinteza bazelor purinice, suprimând selectiv proliferarea limfocitelor T şi B. Faţă de CYC, are avantajul de a fi mult mai

puţin toxic (în particular, este lipsit de toxicitate gonadică, iar riscul infecţios este şi el net inferior). Într-un studiu recent, MMF s-a dovedit mai eficace decât CYC în inducerea remisiunii complete la pacienţi cu funcţie renală normală sau moderat alterată (RFG > 30 ml/min), dar nu a fost testat şi la cazuri cu insuficienţă renală mai severă. De asemenea, durata studiului a fost scurtă (6 luni). În plus, doza şi durata optimă a terapiei cu MMF în NL nu sunt clare (probabil 2-3 g/zi, 6 luni).

Rituximab este un anticorp monoclonal anti-CD20, capabil să prevină proliferarea limfocitelor B. Pare să fie foarte eficace, putând controla majoritatea manifestărilor LES. Deoarece încă nu a fost testat în studii comparative dublu-orb, nu se ştie dacă poate fi utilizat izolat sau trebuie asociat cu alte imunosupresoare şi anume, în ce combinaţii. De aceea, utilizarea sa este deocamdată indicată doar la *cazurile de NL care prezintă rezistenţă sau contraindicaţii la terapia imunosupresoare convenţională.*

Imunoglobulinele polivalente i.v. (Ig i.v.) exercită diverse efecte imunomodulatoare şi, ca urmare, sunt utilizate din ce în ce mai mult în tratamentul bolilor autoimune. Totuşi, mecanismul lor de acţiune rămâne neclar (cel mai probabil, accelerează catabolismul IgG). Ig i.v. au fost folosite în terapia diferitelor manifestări ale LES (trombocitopenia, afectarea SNC, SAPL, NL), cu efecte benefice prompte, dar de scurtă durată. În NL, au fost raportate cazuri de ameliorare a proteinuriei, a sindromului nefrotic şi a creatininemiei. Pe de altă parte, Ig i.v. pot avea (rar) efecte toxice tubulare renale, până la necroză tubulară acută. În concluzie, tratamentul cu Ig i.v. este rezervat, ca şi rituximabul, *cazurilor rezistente la terapia standard*, cu CYC.

A. *Tratamentul de menţinere a remisiunii*

Terapia de întreţinere urmăreşte evitarea recăderilor şi controlul bolii active remise parţial, dar căutând să minimizeze, pe cât posibil, efectele adverse ale medicaţiei imunosupresoare. Regimul şi durata optimă a acestui tratament rămâne controversată.

Protocolul standard al NIH prevede continuarea CYC ca tratament de întreţinere, în bolusuri i.v. de 0,5-1 g/m² la fiecare 3 luni, timp de 2 ani, în asociere cu doze mici de prednison.

Studii mai recente au demonstrat că *AZA* (1-3 mg/kg/zi) şi *MMF* (0,5-2 g/zi) sunt *mai eficace* decât CYC pentru prevenirea recăderilor NL, a deceselor şi a IRC terminale şi au mult *mai puţine efecte adverse* infecţioase, digestive şi gonadale. Într-un alt studiu, *ciclosporina A* (*CyA*), 5 mg/kg/zi, s-a dovedit la fel de eficace ca şi AZA ca terapie de întreţinere, timp de până la 4 ani. Ca urmare, *C. Ponticelli* consideră că atât AZA, cât şi MMF şi CyA pot fi luate în considerare în terapia de menţinere.

B. *Tratamentul NL membranoase*

NL membranoasă reprezintă aproximativ 20% dintre cazurile de NL. Evoluţia şi prognosticul acestei forme sunt foarte variabile. În general, este considerată o formă mai uşoară decât formele proliferative, dar prezintă, în mod particular, un risc important de complicaţii trombotice şi aterosclerotice. Terapia optimă este neclară, deoarece există puţine studii clinice controlate. Au fost testaţi diferiţi agenţi imunosupresori (CYC, AZA, MMF, CyA sau clorambucil), în combinaţie cu corticosteroizi. Alegerea regimului terapeutic trebuie să fie făcută în funcţie de severitatea bolii.

În formele uşoare (cu proteinurie subnefrotică şi funcţie renală normală), pentru terapia de inducţie se recomandă PDN în doze mari, cu sau fără AZA, dar o alternativă ce merită a fi luată în considerare este CyA + PDN în doze mici.

În formele moderate şi severe (cu sindrom nefrotic sau insuficienţă renală) există mai multe opţiuni terapeutice. *Austin* şi *Illei* recomandă *PDN în doze mari* (1-2 mg/kg la două zile, timp de două luni, apoi scădere progresivă în 3-4 luni, până la circa 0,25 mg/kg la două zile), *singur* sau *în asociere* cu *CYC* i.v. (bolusuri de 0,5-1 g/m² la intervale de 1-3 luni), sau p.o. (2 mg/kg/zi), sau cu *CyA* (< 5 mg/kg/zi), sau cu *AZA* (2 mg/kg/zi). De asemenea, *MMF* este o opţiune rezonabilă.

Recomandările de tratament imunosupresor formulate de Boumpas *et al.* (2005) sunt redate în tabelul 4.

Tabelul 4. *Terapia imunosupresivă în nefropatia lupică* (după Boumpas *et al.*, 2005)

Severitatea bolii	Terapie de inducţie	Terapie de întreţinere
NL proliferativă		
Uşoară	PDN în doze mari (0,5-1 mg/kg/zi), 4-6 săptămâni, apoi scădere treptată, în 3 luni, până la 0,125 mg/kg la două zile ± AZA 1-2 mg/kg/zi. Dacă nu se obţine remisiune în 3 luni, se tratează ca formele intermediare sau severe.	PDN în doze mici (≤ 0,125 mg/kg la două zile) ± AZA 1-2 mg/kg/zi. Se poate încerca în continuare reducerea dozei de PDN o dată pe an, dacă remisiunea se menţine.
Intermediară	MMF 2 g/zi (sau AZA?) + PDN ca mai sus. Dacă nu se obţine remisiune în 6 luni, CYC în bolusuri i.v. lunare ± MP *idem*, 6 luni (total 7 bolusuri). Alternativă: CYC 0,5 g i.v. la fiecare două săptămâni × 6 bolusuri. Se asociază PDN 0,5 mg/kg/zi, 4 săptămâni, apoi scădere progresivă.	MMF 1,5 g/zi, 6-12 luni, apoi 1 g/zi. CYC i.v. la fiecare 3 luni, sau AZA.
Severă	CYC i.v. lunar + MP i.v. lunar, 6-12 luni. Dacă nu se obţine remisiune, MMF 2 g/zi sau rituximab.	CYC i.v la fiecare 3 luni, cel puţin un an după obţinerea remisiunii, sau AZA, sau MMF.
NL membranoasă		
Uşoară	PDN în doze mari ± AZA.	PDN în doze mici ± AZA.
Medie/severă	CYC i.v. la două săptămâni × 6 bolusuri ± MP, sau CyA (3-5 mg/kg/zi) ± AZA, sau MMF + PDN în doze mari.	PDN în doze mici, sau AZA, sau ambele, în combinaţie.

6.2.6.3. *Dializa*

În IRC terminală, de obicei, activitatea imunologică a bolii se reduce, astfel că manifestările serologice şi clinice se ameliorează, deşi există excepţii notabile. La pacienţii cu SAPL există riscul trombozei fistulei AV.

6.2.6.4. *Transplantul renal*

Riscurile transplantului renal sunt legate, în mod particular la pacienţii cu LES, de afectarea cardiovasculară, de riscul infecţios şi de riscul neoplazic. O evaluare cardiacă atentă (ECG, ecocardiografică, nucleară, eventual angiografică) este necesară înainte de transplant. Cercetarea APL este obligatorie. De asemenea, pentru a se evita cumularea efectelor adverse ale medicaţiei imunosupresoare, se recomandă ca transplantul să se facă la o distanţă de cel puţin 1-2 ani de orice astfel de terapie.

Riscul de recidivă a NL pe rinichiul transplantat este variabil (3-30%), dar, de cele mai multe ori, leziunile histologice sunt uşoare (mezangiale sau proliferative focale uşoare) şi nu afectează funcţia grefonului. În schimb, prezenţa APL creşte riscul complicaţiilor trombotice, în particular ale grefonului renal, ce pot duce la pierderea acestuia.

Regimurile imunosupresoare de prevenire a rejetului nu diferă de cele general recomandate. Minimizarea dozelor de corticoizi este de dorit la toţi pacienţii, pentru evitarea complicaţiilor acesteia.

Pe termen lung, cei mai mulţi autori au raportat rezultate ale transplantului renal la fel de bune la pacienţii cu LES ca şi la cei cu alte nefropatii. Prognosticul este mai nefavorabil la pacienţii de rasă neagră, la cei cu APL şi la cei care au fost trataţi prin dializă peritoneală (*vs* hemodializă) anterior transplantului.

Bibliografie

- Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus* 2005 ; 14 : 65-71
- Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 2005 ; 14 : 25-30
- Boumpas DT, Sidiropoulos P, Bertsias G. Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis : what therapy and for whom ? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005 ; 1(1) : 22-30
- D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006 ; 332 : 890-894
- Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005 ; 14 : 683-686
- Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician* 2003 ; 68 : 2179-86.
- Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005 ; 19(5) : 799-821
- Jadoul M. Optimal care of lupus nephritis patients. *Lupus* 2005 ; 14 : 72-76

- Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000 ; 55 : 159-166
- Lai KN, Tang SCW, Mok CC. Treatment for lupus nephritis : a revisit. *Nephrology* 2005 ; 10 : 180-188
- Lenz O, Contreras G. Treatment options for severe lupus nephritis. *Arch Immunol Ther Exp* 2004 ; 52 : 356-365
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003 ; 56 : 481-490
- Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005 ; 14 : 39-44
- Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005 ; 14 : 95-98
- Sidiropoulos PI, Kritikos HD, Boumpas DT. Lupus nephritis flares. *Lupus* 2005 ; 14 : 49-52.
- Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999 ; 38 : 917-932
- Tang S, Lui SL, Lai KN. Pathogenesis of lupus nephritis : an update. *Nephrology* 2005 ; 10 : 174-179
- Vasoo S. Drug-induced lupus : an update. *Lupus* 2006 ; 15 : 757-761
- Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1403-1412

Capitolul 7

Afectarea renală în vasculitele sistemice

Liviu Segall, Adrian Covic

7.1. Introducere

Vasculitele reprezintă un grup de boli caracterizate printr-o *afectare inflamatorie a peretelui vascular*. Calibrul vaselor afectate şi mecanismele patogenice implicate sunt variabile. Unele vasculite sunt denumite *necrozante*, ceea ce semnifică prezenţa unei necroze fibrinoide la nivelul mediei arterelor, asociată cu inflamaţie (infiltrate cu celule inflamatorii) intimală şi adventicială. Alte vasculite se caracterizează prin *infiltrate cu celule-gigant* şi distrucţia limitantei elastice interne, fără necroză fibrinoidă. În sfârşit, alte vasculite sunt denumite *leucocitoclazice*, caracterizate printr-un infiltrat perivascular cu neutrofile, fără necroză fibrinoidă şi fără celule-gigant.

7.2. Clasificare (*Chapel Hill*, 1993)

1. *Vasculite ale vaselor mari*

- *Arterita temporală cu celule-gigant.*
- *Arterită granulomatoasă a aortei şi a ramurilor ei principale. Afectează preponderent ramurile extracraniene ale carotidei şi, în special, artera temporală. Survine după vârsta de 50 de ani. Se asociază cu polimialgia reumatică.*
- *Arterita Takayasu*. Inflamaţie granulomatoasă a aortei şi a ramurilor ei principale. Survine, de obicei, înainte de vârsta de 50 de ani.

2. *Vasculite ale vaselor medii*

- *Poliarterita nodoasă*. Inflamaţie necrozantă a arterelor de calibru mediu şi mic, fără afectare glomerulară, fără afectarea inflamatorie a arteriolelor, a capilarelor şi a venulelor.
- *Boala Kawasaki*. Arterită a arterelor de calibru mare, mediu şi mic, asociată unui sindrom limfo-cutaneo-mucos. Atingerea coronarelor este frecventă. Apare, de obicei, la copii.

3. *Vasculite ale vaselor mici*

- *Granulomatoza Wegener*. Inflamaţie granulomatoasă a tractului respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mic şi mediu. Glomerulonefrita necrozantă este frecventă.
- *Sindromul Churg-Strauss*. Inflamaţie granulomatoasă cu eozinofile a arborelui respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mediu şi mic, astm si eozinofilie sangvină.
- *Poliangeita microscopică*. Inflamaţie necrozantă pauci-imună a vaselor de calibru mic. Glomerulonefrita necrozantă este foarte frecventă. Capilarita pulmonară este, de asemenea, frecventă.
- *Purpura Henoch-Schönlein*. Vasculită cu depozite de IgA ce afectează vasele mici. Tipic, afectează pielea, articulaţiile, intestinul şi glomerulii.
- *Vasculita din crioglobulinemia esenţială*.
- Vasculită cu depozite de crioglobuline, asociată cu crioglobulinemie. Afectare cutanată şi glomerulară frecventă.
- *Angeita leucocitoclazică cutanată*. Angeită cutanată izolată. Fără glomerulonefrită sau vasculită sistemică.

Termenul de *calibru mare* corespunde aortei şi ramurilor mari ale acesteia. Vasele de *calibru mediu* sunt principalele artere viscerale : renale, hepatice, coronare şi mezenterice. Vasele de *calibru mic* sunt venulele, capilarele, arteriolele şi arterele intraparenchimatoase distale ce se continuă cu arteriolele. Unele vasculite ale vaselor mari pot afecta şi vase de calibru mediu, dar vasculitele vaselor medii nu trebuie să afecteze vase mai mici decât arterele.

7.2.1. *Poliarterita nodoasă (PAN)*

7.2.1.1. *Definiţie*

Vasculită sistemică necrozantă, ce afectează arterele de calibru mediu şi mic.

7.2.1.2. *Epidemiologie*

Incidenţa anuală este de 5-10 cazuri/100.000 locuitori. Afectează în mod egal ambele sexe. Vârsta de predilecţie : 40-60 de ani.

7.2.1.3. *Etiologie*

PAN poate fi :

- *primitivă* (majoritatea cazurilor) ;
- *secundară* :
  - *VHB* (10-30% din toate cazurile de PAN),
  - alte virusuri (rar) : HIV, CMV, parvovirus B19, HTLV1, VHC, herpes-virusuri,

- hemopatii: leucemia cu tricholeucocite, sindroame mielodisplazice (leucemia mielo-monocitară cronică, anemia refractară),
- neoplazii (?).

7.2.1.4. *Patogeneză*

Patogeneza PAN este neclară. Ar putea fi implicaţi mai mulţi factori:

- *depozite de complexe imune* Ag-Ac au fost evidenţiate, uneori, la nivelul arterelor (de exemplu, în PAN secundară hepatitei cu VHB, aceste complexe conţin Ag HBs). Complexele imune activează complementul, care, la rândul său, stimulează migrarea şi activarea neutrofilelor.
- *ANCA* (p-ANCA sau c-ANCA) se întâlnesc rar (< 5%). Unii autori consideră că, de fapt, în aceste cazuri, nu este vorba de PAN, ci de poliangeită microscopică (PAM) şi că prezenţa ANCA ar trebui să fie un criteriu de excludere a PAN.
- *Ac anticelule endoteliale (AACE)* au fost implicaţi în patogeneza PAN, dar Ag specific de pe celulele endoteliale nu este cunoscut. Mai mult, AACE nu sunt specifici PAN, putând fi întâlniţi şi în alte tipuri de vasculite.
- *Citokine*. În PAN au fost descrise nivele serice crescute ale unor citokine pro-inflamatorii, precum IFN-α şi IL-2 (şi, mai puţin, TNF-α şi IL-1-β).
- *Limfocitele T* (în special CD8+) şi *macrofagele* se întâlnesc frecvent la examenul microscopic al leziunilor vasculare, uneori fiind predominante.

7.2.1.5. *Anatomie patologică*

Leziunea histologică elementară caracteristică PAN este o *vasculită necrozantă* ce afectează *arterele de calibru mediu şi mic*, mai rar arteriolele şi foarte rar venulele. Poate fi afectată orice arteră (cu excepţia aortei şi a arterelor pulmonare), dar cel mai frecvent sunt implicate *arterele musculare* şi *ale nervilor periferici*.

Leziunile vasculare sunt *segmentare*, astfel încât zone afectate alternează cu zone sănătoase, de-a lungul aceleiaşi artere.

Leziunile evoluează în două stadii:

- *Stadiul inflamator* (*acut*) se caracterizează printr-un *infiltrat celular polimorf* în peretele arterial (în special, polinucleare neutrofile, dar şi limfocite T CD8+, macrofage şi eozinofile), asociat cu *necroza fibrinoidă a mediei*. Fibrinoidul (un material proteic omogen, eozinofil, cu aspect asemănător fibrinei) invadează structurile elastice, mai ales limitanta elastică internă. Leziunile inflamatorii se pot complica cu *anevrisme* şi *tromboze*. În imunofluorescenţă (IF) se observă, uneori, depozite de Ig şi complexe imune.
- *Stadiul fibros (cronic)*, în care are loc reparaţia cicatricială a leziunilor, se caracterizează printr-o endarterită fibroasă, care poate determina *ocluzii vasculare*. Anevrismele, de obicei, regresează în acest stadiu.

O trăsătură specifică PAN este *coexistența leziunilor de vârste diferite* (acute și cronice) în teritorii învecinate și, uneori, chiar suprapuse în același teritoriu.

7.2.1.6. *Manifestări clinice*

- *Debutul* este brusc, cu alterarea stării generale, dureri articulare și musculare sau neuropatie (mononevrită), uneori debut visceral, afectând inițial un singur organ (rinichi, tub digestiv), după care manifestările se extind rapid la alte organe și sisteme;
- *Semne generale*: febră, scădere ponderală (adesea severă, ca urmare a „topirii" maselor musculare);
- *Afectare musculară*: mialgii intense, astenie musculară (se pretează la confuzie cu polimiozita, dar CPK este, de obicei, în limite normale), amiotrofii;
- *Neuropatie periferică*: mononevrită multiplă, asimetrică, senzitivo-motorie, predominantă la membrele inferioare (sciatic popliteu extern și intern), dar poate afecta și membrele superioare (radial, cubital) și, excepțional, nervii cranieni; se manifestă prin parestezii și dureri, ce preced parezele; în prezența unei nevrite, *debutul brusc* și *edemul distal* sunt sugestive pentru PAN;
- *Afectare articulară*: artralgii, în special la articulațiile mari ale membrelor inferioare (genunchi, glezne); centurile sunt respectate; mai rar, apar artrite asimetrice și neerozive;
- *Afectare cutanată*: purpură, livedo, urticarie, noduli subcutanați pe traiectele arterelor dermice și hipodermice (de 0,5-2 cm, ce apar și dispar rapid, se întâlnesc rar, dar sunt foarte caracteristici), fenomen Raynaud, gangrene digitale;
- *Afectare renală*: HTA renovasculară, infarcte renale, insuficiență renală;
- *Afectare digestivă*: dureri abdominale, enterită ischemică (colonul și stomacul sunt mult mai rar afectate), hemoragii și perforații intestinale, pancreatită, colecistită, apendicită;
- *Afectare cardiovasculară*: HTA (40% dintre cazuri, de obicei, moderată, rar, HTA malignă), miocardită (manifestată prin cardiomegalie, tahicardie, sufluri, tulburări de ritm și de conducere sau insuficiență cardiacă), coronarită; pericardita este foarte rară, iar afectarea endocardului nu se întâlnește niciodată în PAN;
- *Altele* (rare): orhită, afectare oculară, SNC. Spre deosebire de alte vasculite sistemice, afectarea pulmonară este excepțională în PAN.

7.2.1.7. *Explorări paraclinice*

- *Sindromul inflamator nespecific*: VSH, proteina C reactivă (CRP), leucocitoză cu neutrofilie, uneori eozinofilie, anemie inflamatorie.
- *Ag HBs* trebuie căutat sistematic.
- *ANCA* se întâlnesc rar; după unii autori, nu sunt caracteristici PAN și reprezintă un criteriu de diagnostic diferențial PAN *vs* PAM.

- *EMG* evidenţiază o afectare de tip *axonal*, predominant la membrele inferioare, cu diminuarea potenţialelor de acţiune senzitive şi motorii, dar cu viteză de conducere nervoasă normală sau uşor scăzută.
- *Arteriografia* celio-mezenterică şi renală evidenţiază stenoze, microanevrisme (de 1-5 cm, cu risc de ruptură şi hemoragii) sau ocluzii arteriale (asociate cu infarcte, în special renale).
- *Examenul histologic* este singurul ce permite diagnosticul de certitudine, dar nu este indispensabil. Biopsii: musculară, nerv crural, renală, testiculară. PBR are risc hemoragic, dacă există microanevrisme.

7.2.1.8. *Criterii de diagnostic (*American College of Rheumatology, *1990)*

- *Scădere ponderală* ≥ 4 kg, fără legătură cu modificarea dietei sau cu alţi factori;
- *Livedo reticularis* pe membre sau trunchi;
- *Dureri testiculare*, spontane sau la palpare, în absenţa unei cauze infecţioase sau traumatice;
- *Mialgii* difuze (exceptând centurile), astenie musculară, dureri ale membrelor inferioare;
- Mono- sau polineuropatie;
- *HTA*, cu TAD > 90 mmHg;
- *Retenţie azotată*, în absenţa deshidratării sau obstrucţiei;
- *VHB* – Ag HBs sau Ac HBs în ser;
- *Anomalii arteriografice*: anevrisme sau ocluzii ale arterelor viscerale, în absenţa aterosclerozei, a fibrodisplaziei sau a altor cauze neinflamatorii;
- *Biopsia arterială* a unei artere de calibru mediu/mic – infiltrat inflamator cu polinucleare/mononucleare.

Diagnosticul de PAN necesită prezenţa a *cel puţin trei dintre aceste zece criterii* (sensibilitate şi specificitate > 80%).

7.2.1.9. *Evoluţie. Complicaţii. Prognostic*

În cazurile la care se obţine remisiune, recăderile sunt rare (< 20%).

Decesul poate surveni precoce (în primele luni) în *formele severe de PAN*, cu afectare multiviscerală, sau tardiv, cel mai frecvent ca urmare a *afectării tractului digestiv*. O altă cauză importantă de deces o constituie *complicaţiile infecţioase* secundare tratamentului imunosupresiv (septicemii, infecţii virale, pneumonie cu *Pneumocystis carinii*).

Criterii de gravitate – scorul FFS (*five factor score*):

1. proteinurie > 1 g/24 h;
2. creatinina serică > 1,5 mg/dl;
3. cardiomiopatie;

4. afectare digestivă severă;
5. afectare SNC.

Mortalitatea la 5 ani este de 12%, în absenţa oricărui criteriu de gravitate, dar creşte la 26% în prezenţa unui singur criteriu, şi la 46%, dacă sunt prezente două sau mai multe criterii de gravitate.

Acest scor prognostic este aplicabil şi în cazul PAM şi al sindromului Churg-Strauss.

7.2.1.10. *Tratament*

a) *PAN non-asociată cu VHB*

Strategia terapeutică depinde de gravitatea bolii, definită prin scorul FFS. Baza tratamentului rămâne corticoterapia, asociată uneori cu alte imunosupresoare. Corticoterapia, introdusă în tratamentul PAN în anii 1950, a determinat creşterea supravieţuirii la 5 ani de la 10% la 50%. Adăugarea citostaticelor (ciclofosfamida) a dus rata de supravieţuire la peste 80%.

Frecvenţa redusă a recăderilor în PAN permite administrarea tratamentului imunosupresor pe perioade mai scurte (12 luni) decât în alte vasculite sistemice.

Corticoterapia este esenţială. Este indicată pe o durată de aproximativ 12 luni, cu excepţia cazurilor asociate cu VHB, în care este limitată la doar câteva zile. Tratamentul de inducţie implică, de regulă, *metilprednisolon* i.v. 15 mg/kg/zi (perfuzat în 60 min) × 1-3 zile, mai ales în formele cu afectarea organelor vitale sau cu polinevrită extensivă. Corticoterapia orală (*prednison*) se administrează în doză de 1 mg/kg/zi, în priză unică, matinală. După obţinerea remisiunii clinice şi biologice (normalizarea sindromului inflamator), de obicei, după circa o lună, se poate începe reducerea treptată a dozelor, de exemplu, astfel:

- 1 mg/kg/zi – 1 lună
- scade cu 2,5 mg la 10 zile – 1 lună
- scade cu 2,5 mg la 7 zile – până la 0,5 mg/kg/zi
- menţinerea dozei 3 săptămâni
- scade cu 2,5 mg la 7 zile – până la 20 mg/zi
- scade cu 1 mg la 7-14 zile – până la 10 mg/zi
- menţinerea dozei 3 săptămâni
- scade cu 1 mg pe lună – până la sevraj complet.

Dacă se foloseşte simultan ciclofosfamidă, reducerea dozei de prednison trebuie să fie mai rapidă.

Ciclofosfamida se asociază corticoterapiei doar în formele cu localizări viscerale şi prognostic sever (scor FFS ≥ 1). Se administrează fie p.o. 2 mg/kg/zi, fie (de preferinţă) i.v., în bolusuri intermitente. Dozele, frecvenţa bolusurilor şi numărul total al acestora se ajustează în funcţie de starea pacientului, de funcţia renală, de hemoleucogramă şi de răspunsul anterior la ciclofosfamidă. Astfel, dozele iniţiale pot varia între

0,5 g şi 2,5 g, administrate la intervale de 1-4 săptămâni. Un protocol uzual recomandă 0,6 g/m² i.v. lunar, timp de 1 an. În cazul eşecului sau recăderilor precoce (în primele 6 luni), se recomandă înlocuirea bolusurilor i.v. cu regimul oral, zilnic. Durata totală a tratamentului cu prednison + ciclofosfamidă nu trebuie să depăşească 12 luni.

Alte imunosupresoare (azatioprina, metotrexatul etc.) nu pot fi recomandate, în absenţa unor studii prospective randomizate.

Plasmafereza poate fi utilă în PAN refractare la tratamentul convenţional.

Tratamentele complementare cuprind, de la caz la caz: profilaxia pneumocistozei (de obicei, cu trimetoprim/sulfametoxazol, 160/800 mg × 3/săptămână), antalgice, IECA în HTA renovasculară, nutriţie parenterală (în cazurile cu afectare digestivă severă şi malnutriţie rapid progresivă), prevenirea şi combaterea efectelor adverse ale tratamentului imunosupresor, prevenirea şi tratarea sechelelor neuromusculare.

b) *PAN asociată cu VHB*

Tratamentul corticoid şi imunosupresor prelungit este contraindicat în aceste cazuri, deoarece favorizează persistenţa şi replicarea virală şi evoluţia hepatitei către ciroză. Terapia de bază constă în *antivirale* (interferon alfa-2b, lamivudină) şi, uneori, *plasmafereză*. O cură scurtă cu corticoizi poate fi indicată iniţial, pentru controlul manifestărilor acute, severe ale PAN, urmată de sevraj brusc.

7.2.2. *Vasculitele necrozante pauci-imune (asociate cu ANCA)*

Auto-Ac anticonstituenţi citoplasmatici ai neutrofilelor (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, *ANCA*) au fost descrişi pentru prima dată la începutul anilor '80. Ulterior, a fost stabilită relaţia dintre aceşti auto-Ac şi vasculitele necrozante pauci-imune ale vaselor mici.

Pe baza distribuţiei intracelulare a acestor Ac, evidenţiate prin IF, se disting două tipuri:

- *c-ANCA* – ANCA cu fluorescenţă citoplasmatică difuză, care au, de obicei, specificitate *antiproteinază 3* (*PR3*);
- *p-ANCA* – ANCA cu fluorescenţă perinucleară, care, de regulă, sunt Ac *antimieloperoxidază* (*MPO*).

Deşi există unele suprapuneri, ANCA anti-PR3 se asociază, în special, cu *granulomatoza Wegener*, iar ANCA anti-MPO cu *poliangeita microscopică*.

În anumite condiţii, MPO şi PR3 sunt expuse pe suprafaţa neutrofilelor, determinând apariţia ANCA. Interacţiunea Ag-Ac induce activarea neutrofilelor, cu eliberarea de enzime lizozomale şi specii reactive ale oxigenului, ce lezează endoteliul vascular. Rolul direct al ANCA în patogeneza vasculitelor necrozante şi al glomerulonefritelor rapid progresive este susţinut de studii experimentale pentru ANCA

anti-MPO, dar este mai puţin clar pentru ANCA anti-PR3. Se presupune că în granulomatoza Wegener sunt implicate şi limfocitele T.

A. *Poliangeita microscopică (PAM)*

1. *Definiţie*

Vasculită necrozantă sistemică non-granulomatoasă, asociată cu ANCA, ce afectează vasele mici (arteriole, capilare, venule).

Se întâlneşte mai frecvent la *sexul masculin* (B/F = 1,5/1), de obicei, în jurul vârstei de *50 de ani*.

2. *Manifestări clinice*

- *Debutul* poate fi insidios, cu artralgii sau hemoptizii, ce pot preceda cu câteva luni apariţia manifestărilor sistemice;
- *Semne generale*: febră, alterarea stării generale;
- *Afectarea renală* este cvasiconstantă şi se caracterizează printr-o *glomerulonefrită rapid progresivă* (GNRP), cu proteinurie, hematurie, cilindrurie. Insuficienţa renală este prezentă de la început la majoritatea pacienţilor şi se agravează rapid, în absenţa tratamentului;
- *Afectarea ureterală* constă în *stenoze ureterale* inferioare sau, mai rar, la nivelul joncţiunii pielo-ureterale, uni- sau bilaterale. Se datorează unei vasculite a pereţilor ureterali sau a grăsimii peri-ureterale. Se manifestă prin dureri abdominale şi/sau anurie, când sunt bilaterale. Uneori pot fi asimptomatice, ducând la insuficienţă renală obstructivă. Diagnosticul se pune prin urografie i.v., ecografie sau RMN;
- *Afectarea pulmonară* se traduce prin *hemoragii alveolare*, manifestate prin hemoptizii, dispnee şi anemie. Se datorează unei vasculite a arterelor bronşice sau unei capilarite pulmonare. Tardiv, se complică cu fibroză pulmonară. Asocierea GNRP cu hemoragii alveolare constituie sindromul pulmo-renal, întâlnit mai frecvent în sindromul Goodpasture, cu care trebuie făcut diagnosticul diferenţial;
- *Alte manifestări*: artralgii, mialgii, purpură, afectare digestivă (dureri abdominale, diaree, hemoragii digestive), ORL (dureri faringiene, ulceraţii bucale, epistaxis, sinuzită), oculară (episclerită), neurologică (periferică, SNC), cardiacă (pericardită, miocardită).

3. *Explorări paraclinice*

- *Sindrom inflamator*: VSH şi CRP crescute, anemie normocromă, normocitară; uneori, eozinofilie (14%);
- Complementul seric este normal. Uneori, se pot întâlni factorul reumatoid (40-50%) sau Ac antinucleari (20-30%);
- *Afectarea renală* se manifestă prin proteinurie, hematurie, insuficienţă renală;
- *ANCA* (75%), de tip p-ANCA, anti-MPO (60%), mai rar, c-ANCA, anti-PR3 (15%). Prezenţa *p-ANCA* de tip *anti-MPO* are o sensibilitate de 85% şi o specificitate de 98% pentru diagnostic. De asemenea, *monitorizarea titrului ANCA*

este importantă pentru prognostic: ascensiunea acestuia precede recăderile, iar persistenţa unui titru crescut într-o perioadă de remisiune indică risc mare de recădere, în vreme ce absenţa ANCA se asociază cu un risc mic de recădere;

- *Puncţia-biopsie renală* relevă o *GN necrozantă şi trombotică, asociată cu proliferare extracapilară (crescents), fără depozite imune* semnificative în IF (GN pauci-imună).

4. *Evoluţie. Prognostic*

Recăderile sunt frecvente (30-40%) în PAM, survenind, în medie, la 2 ani de la diagnostic. Acestea pot fi diferite de episodul iniţial, cu afectarea unui nou organ. Totuşi, majoritatea recăderilor sunt minore, manifestate doar prin artrită sau/şi erupţii cutanate.

Decesul poate surveni precoce, ca urmare a *afectării unor organe vitale* în cadrul vasculitei (insuficienţă renală, hemoragii alveolare) sau tardiv, ca urmare a unei *complicaţii iatrogene*, în special *infecţii* (septicemii, infecţii virale, pneumonii cu *Pneumocystis*).

Prognosticul poate fi estimat prin scorul FFS (vezi mai sus, la PAN).

B. *Granulomatoza Wegener (GW)*

1. *Definiţie*

Vasculită necrozantă asociată cu ANCA, ce afectează vasele de calibru mic (arteriole, venule, capilare), caracterizată prin inflamaţie a peretelui vascular şi granulomatoză peri- şi extravasculară.

Clinic, se manifestă, în principal, prin afectare *ORL*, *pulmonară* şi *renală*.

Cauza este necunoscută (s-a sugerat implicarea unor Ag inhalate).

2. *Epidemiologie*

GW este o boală rară (prevalenţa este de 3 cazuri/100.000 locuitori). Poate apărea la orice vârstă, dar, cel mai adesea, între *40 şi 45 de ani*. Raportul pe sexe, *B/F = 1,5/1*.

3. *Anatomie patologică*

GW afectează vasele de calibru mic sau, mai rar, mediu. *Afectarea vasculară* se asociază cu o *necroză ischemică* „în hartă geografică", ce se traduce prin formarea de abcese amicrobiene şi *granuloame* polimorfe, constituite din polinucleare, limfocite şi celule gigante multinucleate.

4. *Manifestări clinice*

- *Debutul* este, de obicei, prin afectarea ORL sau pulmonară pseudoinfecţioasă, cu agravare progresivă, rezistentă la antibiotice şi alterare progresivă a stării generale;
- *Afectarea ORL*: obstrucţie nazală, rinoree cronică, cu cruste şi hemoragii; ulceraţii nazale, faringiene şi bucale; sinuzită frontală, etmoidală şi sfenoidală (de la o formă banală la una extensivă, cu distrucţie osoasă); perforaţia septului

nazal ; leziuni traheale, stenoză subglotică ; hiperplazie gingivală ; otalgii, otoree, otită mucoasă/seroasă ;

- *Afectarea pulmonară* : tuse, dispnee, hemoptizii ; noduli şi infiltrate pulmonare adesea excavate, multiple, bilaterale ; epanşamente pleurale ; hemoragii alveolare ; stenoze bronşice ;
- *Afectarea renală* : hematurie, proteinurie, insuficienţă renală rapid progresivă ;
- *Afectarea oculară* : episclerită, keratită, conjunctivită, uveită, nevrită optică, vasculită retiniană, pseudotumoră orbitară prin granulom periocular, exoftalmie unilaterală ;
- *Afectarea cutanată* : purpură vasculară, ulceraţii, noduli subcutanaţi, livedo, papule, vezicule, necroze cutanate secundare trombozelor vasculare. Biopsia din piele : vasculită leucocitoclazică. Biopsia din noduli : granulom ;
- *Afectarea neurologică* : periferică – multinevrită, polinevrită, invadarea nervilor cranieni de către un granulom ; centrală – hemoragii cerebro-meningee, AVC ischemice, tromboflebite ;
- *Afectarea articulară* : artralgii/poliartrită neerozivă şi nedeformantă, afectând articulaţiile mici şi mari ;
- *Afectarea cardiacă* : pericardită acută sau cronică, necroză miocardică, tulburări de ritm sau de conducere ;
- *Altele* : stenoze ureterale, orhită, prostatită, epididimită, ulceraţii rectale, colice sau intestinale, hemoragii şi perforaţii digestive, miozită.

5. *Explorări paraclinice*

- *Sindromul inflamator*, leucocitoză, anemie inflamatorie ;
- *Sindromul nefritic* : proteinurie, hematurie ;
- *ANCA*, de obicei, de tip c-ANCA, cu specificitate anti-PR3, sunt prezenţi în > 80% dintre formele sistemice şi în 50% dintre formele localizate (ORL). Reprezintă un element-cheie pentru diagnostic şi supravegherea evoluţiei. Ca şi în PAM, creşterea titrului seric al ANCA precede recăderile, iar persistenţa unui titru crescut într-o perioadă de remisiune indică risc mare de recădere. Dimpotrivă, negativarea ANCA se asociază cu un risc mic de recădere (fără a-l exclude complet) ;
- *Examenul histologic* este singurul care permite diagnosticul de certitudine, fără a fi indispensabil. Biopsiile se practică în zonele afectate cele mai accesibile : de la caz la caz, pulmonară (nodul, parenchim), nazo-sinusală, renală sau neuromusculară. Biopsia renală evidenţiază o *GN crescentică* (*extracapilară*) şi este importantă nu numai pentru diagnostic, dar şi pentru precizarea extinderii leziunilor şi a caracterului acestora (acute, inflamatorii sau cronice, fibroase).

6. *Criterii de diagnostic* (American College of Rheumatology, *1990)*

- *Inflamaţie orală sau nazală* : ulceraţii bucale sau secreţie nazală sangvinolentă sau purulentă ;
- *Anomalii radiologice pulmonare* : noduli, infiltrate, caverne ;

- *Anomalii urinare*: hematurie microscopică, cilindri hematici;
- *Inflamaţie granulomatoasă* la biopsie: granuloame vasculare, perivasculare sau extravasculare.

Prezenţa a *două dintre aceste patru criterii* permite diagnosticul de GW (cu o sensibilitate de 88% şi o specificitate de 92%).

7. *Evoluţie. Prognostic*

Netratată, GW duce la *exitus* în câteva luni. Sub tratament imunosupresor, supravieţuirea la 1 an este > 80%.

Recăderile sunt mai frecvente decât în PAM (50%), uneori tardive. La pacienţii trataţi cu imunosupresoare pot surveni *complicaţii iatrogene*, în special, infecţii şi depresie medulară.

Grupul European pentru Studiul Vasculitelor (EUVAS) recomandă folosirea unui sistem de scor prognostic, denumit *Birmingham Vasculitis Activity Score* (*BVAS*). Acesta presupune evaluarea semnelor de activitate ale bolii Wegener la nivelul a nouă aparate şi sisteme.

- *Semne generale*: mialgii, artralgii/artrită, febră ≥ 38°, scădere ponderală ≥ 2 kg;
- *Semne cutanate*: infarcte, purpură, ulcer, gangrenă, alte semne de vasculită cutanată;
- *Semne mucoase şi oculare*: ulcere/granuloame orale, ulcere genitale, inflamaţia anexelor, proptosis, episclerită, conjunctivită/blefarită/keratită, tulburări vizuale, pierderea bruscă a vederii, uveită, vasculită/tromboze/exsudate retiniene, hemoragii retiniene;
- *Semne ORL*: secreţie nazală sangvinolentă/cruste/ulcere/granuloame nazale, afectarea sinusurilor paranazale, stenoză subglotică, surditate de conducţie, surditate senzorineurală;
- *Semne pulmonare*: *wheezing*, noduli/caverne, revărsate pleurale, infiltrate, afectare endobronşică, hemoptizii masive/hemoragii alveolare, insuficienţă respiratorie;
- *Semne cardiovasculare*: absenţa unor pulsuri periferice, valvulopatie, pericardită, angină pectorală, cardiomiopatie, insuficienţă cardiacă;
- *Semne abdominale*: peritonită, diaree sangvinolentă, dureri abdominale ischemice;
- *Semne renale*: HTA, proteinurie ≥ 1+, hematurie ≥ 10 H/HPF, creatininemie > 125-250 – 500 μmol/l, creşterea creatininemiei cu > 30%, scăderea Ccr cu > 25%;
- *Semne neurologice*: cefalee, meningită, sindrom confuzional organic, convulsii, AVC, leziuni cordonale, pareze craniene, neuropatie senzorială periferică, *mononeuritis multiplex*.

C. *Sidromul Churg-Strauss (SCS)*

1. *Definiţie*

Inflamaţie granulomatoasă cu eozinofile a arborelui respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mediu şi mic, astm şi eozinofilie sangvină.

2. *Epidemiologie*

SCS este o boală *rară* (incidenţa anuală este < 1 caz/100.000 locuitori). Survine cu maximum de frecvenţă între *30* şi *50 ani*, având distribuţie egală pe sexe.

3. *Etiopatogenie*

Cauza bolii este necunoscută. Au fost incriminate, ca şi în GW, anumite Ag exogene inhalate. La pacienţii cu SCS se pot evidenţia antecedente alergice personale (64%) sau familiale (25%). Se asociază adesea cu ANCA, de obicei, de tip *p-ANCA* (anti-MPO).

4. *Anatomie patologică*

În SCS se pot întâlni trei tipuri de leziuni elementare, care sunt însă rareori prezente simultan:

- *vasculită necrozantă* a arterelor şi venelor de calibru mic, cu leziuni segmentare şi infiltrat bogat în eozinofile;
- un *infiltrat tisular cu eozinofile*;
- *granuloame extravasculare*, constituite dintr-un centru necrotic şi o coroană de celule epitelioide.

Manifestări clinice:

Boala evoluează, de obicei, în *trei faze*.

1. Iniţial, pacientul prezintă un *astm bronşic şi alte manifestări alergice*.
2. În a doua etapă, apar *eozinofilia şi infiltratele pulmonare*.
3. În sfârşit (uneori după mai mulţi ani de la apariţia astmului), se instalează *manifestările sistemice* ale SCS.

- *Semne generale*: febră, alterarea stării generale;
- *Manifestări pulmonare*: *astmul* debutează în jurul vârstei de 40 de ani, este adesea sever, necesitând corticoterapie inhalatorie sau sistemică şi precede cu circa 10 ani apariţia vasculitei. *Hemoragiile alveolare* se datorează capilaritei pulmonare şi se manifestă prin hemoptizii, infiltrate pulmonare şi anemie; uneori, diagnosticul necesită CT sau lavaj bronhoalveolar. *Revărsate pleurale* se întâlnesc în 20-30% dintre cazuri, uni- sau bilaterale, cu caractere de exsudat şi citologie foarte bogată în eozinofile (> 80%), iar biopsia pleurală poate evidenţia vasculită. *Opacităţile pulmonare* apar în 30-70% dintre cazuri, sunt uni- sau bilaterale, labile şi migratorii; se datorează unor infiltrate cu eozinofile sau, mult mai rar, unor hemoragii alveolare;
- *Manifestări neurologice*. *Neuropatia periferică* afectează 50-75% dintre pacienţi. Se manifestă prin dureri cu caracter de arsură sau parestezii, care preced tulburările senzitive şi/sau motorii. Multinevrita afectează în special membrele inferioare şi, mai ales, nervul sciatic popliteu extern. Mai rar sunt implicaţi nervii membrelor superioare şi nervii cranieni. *Afectarea SNC* se întâlneşte mult mai rar (8%), în cadrul unei vasculite cerebrale: accidente vasculare, hemoragii cerebrale sau meningeale,

tulburări cognitive, epilepsie. Examenul diagnostic de elecţie este RMN, ce evidenţiază zone de hipersemnal corticale şi subcorticale;

- *Manifestări cutanate* sunt prezente în 40-70% dintre cazuri şi se datorează vasculitei sau granuloamelor cutanate: purpură, noduli (localizaţi la degete, cap, coate), sindrom Raynaud, urticarie, *livedo reticularis*, gangrene digitale;
- *Manifestări gastrointestinale* apar la 30% dintre pacienţi, sub formă de dureri abdominale, greţuri, vărsături, diaree, steatoree, melenă, perforaţii digestive, ulcere duodenale şi jejunale multiple. Substratul anatomic este reprezentat de vasculită sau/şi de granuloamele mucoasei digestive; acestea din urmă pot determina un aspect pseudopolipoid;
- *Manifestări cardiace*. Afectarea cardiacă se întâlneşte cu frecvenţă variabilă şi este una dintre manifestările cele mai severe ale SCS. Constă în pericardită (rareori cu tamponadă), miocardită (cu granuloame sau infiltrate interstiţiale cu eozinofile), arterită coronară. Endocardul, în schimb, nu este afectat. Leziunile cardiace se complică cu insuficienţă cardiacă, cu evoluţie rapidă şi adeseori severă. Angina pectorală şi infarctul miocardic sunt rare. Angiografia coronariană poate fi normală (leziunile interesând doar vasele mici) sau poate evidenţia stenoze, microanevrisme sau tromboze;
- *Manifestări osteoarticulare şi musculare*: artralgii, artrită (rar) la nivelul articulaţiilor mari, non-destructivă şi non-erozivă, mialgii;
- *Manifestări renale*. Afectarea renală este rară în SCS (17%), sub forma unei GN extracapilare, rapid progresive. Se asociază cu ANCA anti-MPO. Este un factor de prognostic negativ. Au mai fost descrise stenoze ureterale, ce pot induce insuficienţă renală acută obstructivă;
- *Manifestări ORL*: sinuzită maxilară, rinită alergică, polipoză sinusală. Prognosticul acestor manifestări este mai bun decât în GW;
- *Manifestări oculare*: uveită, vasculită retiniană, noduli conjunctivali, pseudotumori retroorbitare, nevrită optică ischemică.

Există şi *forme localizate* de SCS, ce afectează (cel mai frecvent) doar tubul digestiv sau cordul.

6. *Explorări paraclinice*

- *Eozinofilie sangvină* – de obicei, peste 1.500/mm^3 (în medie, 7.000/mm^3, dar poate atinge şi 50.000/mm^3);
- *Sindrom inflamator* (80%);
- *ANCA* – în circa 60% dintre cazuri, cel mai frecvent, de tip p-ANCA (anti-MPO);
- *Radiografia toracică* poate evidenţia *infiltrate* bilaterale, migratorii;
- *Lavajul bronhoalveolar* evidenţiază un *lichid bogat în eozinofile*.

7. *Criterii de diagnostic* (*ACC*, 1990)

a. Astm;
b. Eozinofilie sangvină > 10%;

c. Mono- sau polineuropatie;
d. Infiltrate pulmonare labile;
e. Sinuzită (dureri sau opacităţi radiologice sinusale);
f. Histologic: eozinofile extravasculare.

Prezenţa a *minimum 4 dintre aceste 6 criterii* permite diagnosticul de SCS cu o sensibilitate de 85% şi o specificitate de 99,7%.

D. Tratamentul vasculitelor asociate cu ANCA

Factori de prognostic negativ în vasculitele asociate cu ANCA:

- creatininemia ≥ 4 mg/dl;
- vârsta avansată;
- scleroza interstiţială şi/sau glomerulară;
- leziunile active severe: proliferarea extracapilară, infiltratul interstiţial şi extensia necrozei;
- repozitivarea sau absenţa negativării titrului ANCA după terapia imunosupresivă;
- starea de purtător nazal de *S. aureus* (se asociază cu risc de recidive la nivelul tractului respirator în GW şi de infecţii intercurente);
- deficitul congenital de α-1-antitripsină (un inhibitor natural al proteinazei 3).

În lipsa tratamentului, prognosticul pacienţilor cu vasculite asociate cu ANCA este sumbru: până la 90% dintre pacienţi riscă să decedeze în mai puţin de 2 ani.

Introducerea în anii 1980 a corticoterapiei sistemice a permis ameliorarea ratei de supravieţuire a pacienţilor până la 50% la 5 ani. În prezent, asocierea corticosteroizilor cu ciclofosfamida p.o. (propusă şi dezvoltată de *National Institute of Health* din SUA) a devenit terapia standard pentru tratamentul GW şi al PAM, permiţând, conform ultimelor studii, controlul progresiei bolii în circa 90% dintre cazuri şi o rată de supravieţuire la 5 ani a pacienţilor de 70-90%.

Pe de altă parte, acest tratament agresiv, în general, administrat timp de mai multe luni sau ani de zile, expune pacienţii la numeroase efecte adverse, unele severe: infecţii, cistită hemoragică, carcinom vezical, limfoame, sterilitate, supresie medulară şi mielodisplazie. (Vezi secţiunea referitoare la terapia imunosupresoare.)

Strategia terapeutică în vasculitele cu ANCA se poate împărţi în trei faze:

1. Terapia de inducţie a remisiunii;
2. Terapia de menţinere a remisiunii;
3. Terapia eventualelor recidive.

Alegerea agenţilor şi a schemelor terapeutice trebuie să ţină seama, în primul rând, de stadiul, severitatea şi extensia bolii. Pe baza unor studii randomizate recente (vezi tabelul 1), *European Vasculitis Study Group* (EUVAS) recomandă următoarea strategie terapeutică:

Tabelul 1. *Principalele studii ale EUVAS*

Studiu	Obiectiv	Pacienţi	Tratament	Rezultat
Noram	Inducţia remisiunii	Caz nou de AAV; Creatinina < 150 µmol/l; fără afectări severe organice sau cu risc vital	CYC *vs* MTX, 1 an	Rate similare de remisiune. Tratamentul trebuie continuat > 1 an
Cyclops	Inducţia remisiunii	Caz nou de AAV; Afectare renală moderată (creatinină 500 µmol/l)	CYC p.o. *vs* CYC i.v.	Rate similare de remisiune, dar supravieţuire mai bună la grupul CYC i.v. (rezultate preliminarii)
Mepex	Inducţia remisiunii	Caz nou de AAV; Afectare renală severă (creatinină > 500 µmol/l	PE/CYC *vs* MP/CYC	Prognostic renal mai bun la grupul cu PE
Solution	Inducţia remisiunii	GW refractară	ATG	Remisiune la 13 din 15 pacienţi
Cycazarem	Menţinerea remisiunii	Caz nou de AAV; Afectare renală moderată (creatinină < 500 µmol/l)	CYC *vs* AZA (după obţinerea remisiunii), 18 luni	Eficacitate similară
Improve	Menţinerea remisiunii	AAV	AZA *vs* MMF	Analiza rezultatelor în curs
Wget	Inducţia şi menţinerea remisiunii	GW activă	Etanercept *vs* placebo	Nici un beneficiu al etanercept

AAV = vasculită asociată cu ANCA; ATG = globuline antitimocit; AZA = azatioprină; CYC = ciclofosfamidă; i.v. = intravenos; MMF = micofenolat de mofetil; MP = metilprednisolon; MTX = metotrexat; PE = plasmaferează; p.o. = oral; GW = granulomatoză Wegener.

1. *Terapia de inducţie a remisiunii*

1.1. *În vasculitele cu afectare renală şi/sau a altor organe şi sisteme, cu manifestări clinice majore (vasculite generalizate) se recomandă prednison + ciclofosfamidă,* astfel:

- *prednison* p.o. 1 mg/kg/zi, cu scădere progresivă, până la 0,25 mg/kg/zi după 12 săptămâni, conform schemei:

Tabelul 2. *Tratamentul de inducţie cu prednison în vasculitele asociate cu ANCA*

Timpul scurs de la iniţierea terapiei (săptămâni)	Prednison (mg/kg/zi)
0	1
1	0,75
2	0,5
4	0,4
6	0,33
8	0,28
10	0,25
12	0,25

- *ciclofosfamida* p.o. 2 mg/kg/zi (se reduce cu 25% pentru pacienţii > 60 de ani şi cu 50% pentru cei > 75 de ani).

Această schemă terapeutică se menţine până la obţinerea remisiunii (de obicei, între 3 şi 6 luni). Tratamentul combinat prednison + ciclofosfamidă este eficace pentru inducerea remisiunii, dar există îndoieli cu privire la capacitatea sa de a menţine această remisiune pe termen lung.

Pentru reducerea *toxicităţii gonadale* a ciclofosfamidei, se recomandă, la femei, utilizarea terapiei de prevenire a insuficienţei ovariene, cu agonişti de Gn-RH, (*gonadotropin-releasing hormone*); la bărbaţi, dacă este posibil, se recurge la crioconservarea lichidului seminal. De asemenea, se recomandă *supravegherea hemoleucogramei* săptămânal în prima lună de tratament, apoi la două săptămâni în lunile a 2-a şi a 3-a, apoi lunar. În caz de toxicitate medulară (GA < 4.000/mm^3), se opreşte sau se reduce doza de ciclofosfamidă p.o. Precauţii speciale sunt necesare la pacienţii vârstnici şi la cei cu insuficienţă renală. În caz de leucopenie sau/şi limfopenie marcate (GA < 2.500/mm^3, respectiv limfocite < 500/mm^3), este indicată profilaxie antifungică (fluconazol) şi anti-*Pneumocystis carinii* (trimetoprim-sulfametoxazol sau pentamidină), precum şi antibioterapie cu spectru larg. Unii autori recomandă terapie antifungică şi anti-*Pneumocystis* în primele 3 luni de terapie imunosupresivă, independent de nivelul GA şi al limfocitelor.

Alternativ, pentru reducerea efectelor toxice, ciclofosfamida se poate administra *i.v.*, în bolusuri repetate la 2-3 săptămâni. Doza per bolus este, în general, 15 mg/kg, dar această doză se reduce la pacienţii în vârstă de > 60 de ani şi cu creatininemia > 300 µmol/l:

Tabelul 3. *Adaptarea posologiei ciclofosfamidei în funcţie de vârstă şi de creatininemie*

Vârsta	Creatinina (µmol/l)*	
	150-300	300-500
< 60	15 mg/kg/bolus	12,5 mg/kg/bolus
60-70	12,5 mg/kg/bolus	10 mg/kg/bolus
> 70	10 mg/kg/bolus	7,5 mg/kg/bolus

* Pentru transformare în mg/dl, se împarte la 88,4.

În orice caz, doza maximă/bolus nu trebuie să depăşească 1,2 g. Ciclofosfamida se diluează în 500 ml de soluţie glucoză 5% şi se perfuzează în timp de o oră. Pentru prevenirea toxicităţii vezicale, se recomandă asocierea de MESNA (uromitexan) (1/5 din doza de ciclofosfamidă în momentul 0, repetată după 4 ore şi din nou după 8 ore) şi hidratare i.v. abundentă, înainte şi după perfuzia ciclofosfamidei. De asemenea, se vor administra antiemetice (ondansetron). Dacă GA sunt < 4.000/mm^3, bolusul de ciclofosfamidă respectiv nu se mai administrează, iar bolusul următor se face în doză mai mică cu 25% (sau cu 50%, dacă GA < 3.000/mm^3).

În ceea ce priveşte corticoterapia, se recomandă asocierea acesteia cu terapie profilactică antiulceroasă şi de prevenire a osteoporozei.

- *Plasmafereza* (4 l/zi, 7-10 zile) ameliorează prognosticul *hemoragiilor pulmonare.* Pentru a se evita agravarea hemoragiei, se recomandă folosirea ca substituent nu numai a albuminei, dar şi a plasmei proaspăt congelate.

1.2. *În vasculitele care lezează mai mult organe şi sisteme, dar fără afectare renală importantă (creatinina < 150 µmol/l) şi fără o insuficienţă iminentă a organelor vitale (*vasculite sistemice iniţiale*) se recomandă* prednison + metotrexat, *astfel :*

- *prednison* p.o. 1 mg/kg/zi ;
- *metotrexat* în doză iniţială 0,3 mg/kg (fără a depăşi 15 mg), o dată pe săptămână ; doza se creşte după 1-2 săptămâni, dacă este bine tolerată, cu 2,5 mg/săptămână până la o doză de întreţinere de 20-25 mg/săptămână.

Alimentele (în special laptele şi derivatele lactate) reduc absorbţia intestinală a metotrexatului ; ca urmare, acesta trebuie administrat la distanţă de mese.

Efectele adverse ale metotrexatului (responsabile de întreruperea tratamentului în 5-30% dintre cazuri) sunt mai frecvente la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinina > 2 mg/dl), obezitate, diabet zaharat, hepatopatii preexistente, hipoalbuminemie, alcoolism cronic şi deficit de folaţi ; riscul acestor efecte adverse se reduce dacă se asociază acid folic în doze mici (1 mg/zi sau 5-10 mg/săptămână).

În timpul tratamentului cu metotrexat, trebuie controlate periodic (de două ori în prima lună, apoi lunar) : hemograma, funcţia hepatică, electroforeza proteinelor serice şi creatininemia.

Este recomandabil să se întrerupă sau să se reducă cu 50% doza de metotrexat în caz de: leucopenie (< 3.500/mm³ şi/sau neutrofile < 2.000/mm³), trombocitopenie (< 150.000/mm³), transaminaze crescute (de peste 3 ori faţă de normal sau de peste două ori la două determinări succesive), hipoalbuminemie, ulceraţii mucoase, afectare pulmonară (clinică şi radiologică) sau hemoragii gastrointestinale.

Este recomandabil, de asemenea, să se efectueze o ecografie hepatică la fiecare 6-12 luni şi chiar o biopsie hepatică, în prezenţa unei hipoalbuminemii sau a unei creşteri persistente a transaminazelor. În tratamente de lungă durată, 10-20% dintre pacienţi dezvoltă o fibroză hepatică, chiar în absenţa alterărilor enzimatice.

1.3. *În formele loco-regionale (limitate la tractul respirator) de granulomatoză Wegener poate fi suficientă o terapie cu prednison şi/sau cu trimetoprim-sulfametoxazol.*

S-a demonstrat că trimetoprim-sulfametoxazolul (cotrimoxazolul) exercită efecte antiinflamatorii, ce interferă cu producţia de radicali liberi de oxigen de către neutrofilele activate şi efecte imunosupresoare, fiind un inhibitor al dihidrofolat-reductazei şi inhibând astfel metabolismul acidului folic şi sinteza bazelor purinice. În plus, cotrimoxazolul poate eradica infecţia nazală cronică cu stafilococ auriu, potenţial responsabilă de recidive ale GW (ipotetic, din cauza unei reactivităţi încrucişate între o protează stafilococică şi proteinaza 3).

1.4. *În cazurile mai severe, cu insuficienţă renală rapid progresivă şi oligoanurie (creatininemia > 500 µmol/l) şi/sau care necesită dializă (vasculite renale severe) sau la pacienţii cu alte manifestări clinice cu risc vital, se recomandă utilizarea de bolusuri i.v. de metilprednisolon (0,5 – 1 g/zi × 3 zile consecutive) şi/sau de plasmafereză.*

Metilprednisolonul are un puternic efect antiinflamator, crescând producţia de agenţi antioxidanţi. Adăugarea bolusurilor cu metilprednisolon creşte eficacitatea terapiei tradiţionale cu prednison şi agenţi imunosupresori.

La pacienţii dependenţi de dializă, plasmafereza poate avea efecte terapeutice favorabile, graţie epurării din circulaţie a IgG ANCA şi/sau a altor citokine proinflamatorii. Majoritatea studiilor clinice randomizate şi controlate nu au confirmat superioritatea plasmaferezei faţă de terapia imunosupresivă tradiţională. Totuşi, un studiu recent prospectiv randomizat multicentric european a demonstrat că plasmafereza (7 şedinţe, cu un volum maxim de 4 l/schimb), asociată terapiei convenţionale, conferă o supravieţuire renală mai îndelungată faţă de bolusurile de metilprednisolon, de asemenea, în asociere cu tratamentul standard (prednison + ciclofosfamidă), deşi nu ameliorează supravieţuirea pacienţilor.

1.5. *Tratamente alternative de inducţie a remisiunii*

La aproximativ 10-15% dintre pacienţi nu se obţine remisiunea clinică cu terapia standard mai sus menţionată. De asemenea, unii pacienţi care ajung la remisiune

clinică, prezintă recidive frecvente, ce necesită administrarea îndelungată de steroizi şi ciclofosfamidă. Aceşti pacienţi refractari la tratament sau cu recidive frecvente prezintă un risc înalt de a dezvolta efecte adverse la doze cumulative ridicate de corticoizi şi ciclofosfamidă.

Infliximab, un anticorp monoclonal himeric uman/murin anti-TNF alfa, în doză de 5 mg/kg i.v. odată la 2-4 săptămâni, în asociere cu terapia convenţională cu prednison şi ciclofosfamidă p.o., s-a dovedit eficace pentru inducerea remisiunii la pacienţii cu boală refractară sau cu recăderi frecvente. Pe de altă parte, terapia cu infliximab a fost asociată cu un risc crescut de episoade infecţioase severe la 20% dintre pacienţi.

Rezultate neconcludente până în prezent în tratamentul vasculitelor ANCA au fost raportate cu: ciclosporină, deoxispergualină, etopozid, micofenolat mofetil, Ig i.v. în doze mari şi cu anticorpi monoclonali antilimfocitari. Cel mai promiţător, până în prezent, pare *rituximab*-ul, un anticorp monoclonal anti-CD20.

2. *Terapia de menţinere a remisiunii*

Alegerea terapiei de întreţinere trebuie să pună în balanţă riscul de recidivă al bolii (care este de 25-50% în primii 3-5 ani) şi toxicitatea terapiei. Regimurile terapeutice bazate pe *corticoizi* şi *ciclofosfamidă*, administrate *cel puţin 1 an* de la obţinerea remisiunii, s-au dovedit *eficace* pentru prevenirea recurenţei, dar sunt marcate de multiple *efecte adverse* notabile, în special *infecţii* şi *neoplazii* (în primul rând, cancer vezical).

Terapia de menţinere a remisiunii constă în continuarea terapiei de inducţie, eventual reducând progresiv doza de ciclofosfamidă sau înlocuind-o cu azatioprină, în doză similară (2-3 mg/kg/zi). Eficacitatea azatioprinei pare să fie similară cu a ciclofosfamidei, dar este grevată de mai puţine efecte secundare. Ca urmare, *azatioprina este preferată ciclofosfamidei* ca terapie de întreţinere pentru majoritatea pacienţilor, fiind indicată timp de cel puţin un an.

Doza de azatioprină trebuie redusă cu 25% la pacienţii în vârstă de peste 60 de ani şi cu 50% la cei de peste 75 de ani. De asemenea, la pacienţii cu insuficienţă renală cronică, este recomandabil să nu se depăşească doza de 1-1,5 mg/kg/zi, pentru a se evita efectele toxice medulare.

În timpul terapiei cu azatioprină, trebuie monitorizate hemograma şi enzimele hepatice.

Se recomandă întreruperea administrării azatioprinei în caz de: leucopenie (GA $< 3.500/mm^3$ şi/sau neutrofile $< 2.000/mm^3$), trombocitopenie ($< 150.000/mm^3$) şi enzime hepatice crescute de 3 ori peste normal (sau de două ori peste normal la două controale succesive). Un alt efect advers ce impune sistarea medicamentului este alergia la azatioprină, care se manifestă cu febră, artralgii, mialgii şi vasculită cutanată leucocitoclazică, putând mima o infecţie sau o reactivare a bolii de bază.

Terapii alternative de menţinere a remisiunii

O alternativă la azatioprină pentru vasculitele cu ANCA fără afectare renală importantă (creatininemia < 2 mg/dl) este *metotrexatul*.

Cotrimoxazolul (800/160 mg × 2/zi), în asociere cu terapia convenţională, poate, de asemenea, să prevină recidivele în astfel de cazuri de vasculită sistemică şi este, în general, bine tolerat.

Mupirocina, în aplicaţii nazale, poate preveni recidivele prin eradicarea portajului nazal de stafilococ auriu.

Conform unor date preliminare, *micofenolatul mofetil* pare, de asemenea, promiţător ca terapie de întreţinere, fiind şi mai puţin toxic decât azatioprina.

7.2.3. *Purpura reumatoidă (Schönlein-Henoch)*

Reprezintă forma sistemică a nefropatiei cu IgA. Este vasculita cea mai frecventă la *copil şi adolescent*. Survine adesea după o infecţie faringiană. Se poate întâlni şi la adult (de 100 de ori mai rară decât la copil), cu evoluţie uneori gravă.

Este o *vasculită leucocitoclazică* a vaselor mici, caracterizată prin *depozite de complexe imune cu IgA*. Etiopatogeneza este neclară; au fost implicate infecţii streptococice, glicozilarea anormală a IgA1, factori genetici.

Se manifestă prin *purpură* (localizată, în special, la nivelul membrelor inferioare şi feselor), *artralgii* sau *artrită* şi *dureri abdominale*, uneori asociate cu *rectoragii*. Afectarea renală este prezentă în 50% dintre cazuri, de obicei, manifestată prin proteinurie şi hematurie, uneori sindrom nefritic sau nefrotic. Nivelul seric al IgA poate fi crescut în 30-50% dintre cazuri. Complementul seric (C3, C4, CH50) este normal.

Diagnosticul este, de cele mai multe ori, clinic. Biopsia cutanată este foarte rar necesară. Biopsia renală poate arăta *proliferare mezangială*, dar uneori se pot asocia necroze capilare şi *proliferări extracapilare*. În IF se observă depozite de IgA mezangiale şi în pereţii capilarelor. *Criterii de diagnostic* (*American College of Rheumatology*, 1990):

1. *purpură* vasculară;
2. vârsta de debut < *20 de ani;*
3. afectarea *abdominală*: dureri difuze agravate de mese, ischemie intestinală cu diaree hemoragică;
4. *biopsie*: infiltrat cu polinucleare în peretele arteriolelor şi venulelor.

Cel puţin două dintre aceste 4 criterii sunt necesare pentru diagnostic.

Evoluţia este de obicei *benignă*, cu vindecare spontană în câteva săptămâni, dar uneori pot apărea complicaţii digestive (hemoragii, ocluzie, rareori perforaţie sau invaginaţie) şi renale (sindromul nefrotic, insuficienţă renală). Insuficienţa renală este rară la copil, dar poate surveni la 10% dintre cazuri la adult. Recăderi apar la până la 1/3 din cazuri.

Tratament. Manifestările articulare răspund bine la *AINS*. Purpura cutanată se poate trata cu aspirină, dar s-au mai utilizat şi colchicină, dapsonă sau chiar corticoterapie sistemică. Durerile abdominale severe necesită, de asemenea, *corticoterapie* (prednison 1 mg/kg/zi, cu reducere progresivă ulterioară, după obţinerea remisiunii). Afectarea renală uşoară nu necesită nici biopsie renală, nici tratament specific, ci doar supraveghere atentă.

În cazurile cu sindrom nefrotic sau/şi cu insuficienţă renală rapid progresivă, trebuie efectuată *biopsie renală*, dar nu există un consens în privinţa tratamentului, din cauza lipsei studiilor controlate. Pot fi utile: *amigdalectomia*, *uleiul de peşte*, *corticoterapia*, asociată sau nu cu *azatioprină*, şi *ciclosporina*. În formele cu crescents > 50% se indică *metilprednisolon i.v.*, 3 zile, apoi *prednison* 1,5 mg/kg/zi + *ciclofosfamidă* 2 mg/kg/zi, cel puţin 3 luni.

7.2.4. *Crioglobulinemiile*

Noţiunea de *crioglobulinemie* se referă la prezenţa în ser a unor *imunoglobuline* (Ig) izolate sau mixte, care au proprietatea de a *precipita la temperaturi < 37 °C*, fiind solubile peste această temperatură.

7.2.4.1. *Clasificare*

- *Tipul I* (10-15%): *un singur component monoclonal*, cel mai frecvent de tip *IgM*. Acest tip de crioglobulinemie este, de obicei, asimptomatic, dar se poate manifesta prin acrocianoză, sindrom Raynaud sau gangrene distale.
- *Tipul II* (50-60%): *mixt*, reprezentat de un *component monoclonal de tip IgM şi un component policlonal IgG*. Componentul IgM este un auto-Ac ce se comportă ca un factor reumatoid (FR), reacţionând atât cu IgG intacte, cât şi cu fragmente Fab şi Fc ale acestora. Complexele imune IgM-IgG au o solubilitate redusă, de unde proprietatea de crioprecipitare.
- *Tipul III* (30-40%): *mixt*, cu complexe imune formate din *două Ig policlonale*, ce se precipită la rece.

Crioglobulinemiile mixte (CM) determină o *vasculită sistemică a vaselor mici* (mai rar, medii), ca urmare a depozitelor de complexe imune în pereţii vasculari şi activarea consecutivă a cascadei complementului.

7.2.4.2. *Etiologie*

- *Crioglobulinemii esenţiale* (tip III);
- *Sindroame limfoproliferative* (tip I sau II): mielom multiplu, boala Waldenström, limfoame non-Hodgkin, leucemie limfatică cronică;
- *Boli infecţioase* (tip II sau III): virale (*VHC*, HIV, EBV, CMV, parvovirus B19, VHB), bacteriene (endocardita lentă, GNAPS, lepră, sifilis, *Chlamydia*, boala Lyme), fungice, parazitare (toxoplasmoza, boala kala-azar, malaria);
- *Boli autoimune* (tip III, uneori, II): LES, sindromul Sjögren, poliartrită reumatoidă, sclerodermie, ciroză biliară primitivă, hepatită cronică autoimună, tiroidită, sarcoidoză, pemfigus, boala Behçet, fibroză pulmonară idiopatică;
- *Neoplazii solide* (tip III).

Rolul VHC în patogeneza CM

Hepatita cronică cu VHC este una dintre cauzele cele mai frecvente de CM. Aproximativ 30-50% dintre pacienţii cu VHC prezintă CM, de obicei, de tip II, dar numai 10-15% din acestea sunt manifeste clinic.

Infecţia cu VHC perturbă sistemul imun, determinând o predispoziţie crescută pentru dezvoltarea unor maladii autoimune şi limfoproliferative. În afară de CM de tip II, care este manifestarea extrahepatică cea mai frecventă a infecţiei cu VHC, se pot asocia: *GN membrano-proliferativă, sindrom Sjögren, porfirie cutanată, tiroidită, artrită reumatoidă, neuropatie periferică, insulinorezistenţă şi diabet zaharat de tip 2, limfom non-Hodgkin cu celule B.*

VHC stimulează producţia de IgM, care dobândesc activitate de FR, ca urmare a unor mutaţii somatice. În plus, VHC are o afinitate particulară pentru limfocite, mediată prin interacţiunea dintre proteina virală de înveliş E2 şi receptorul CD81, prezent atât pe hepatocite, cât şi pe limfocite. Interacţiunea dintre VHC şi limfocite afectează funcţia celulelor B şi poate induce expansiunea policlonală a acestora, cu producţie de IgM-FR policlonal (crioglobulinemie de tip III), apoi monoclonal (crioglobulinemie de tip II). Complexele imune IgM-IgG se leagă de celulele endoteliale prin intermediul receptorului pentru C1q.

VHC poate iniţia un proces de limfomageneză, dar o serie de factori suplimentari (genetici, imunologici, de mediu) sunt probabil necesari pentru definitivarea acestui proces. VHC poate inhiba apoptoza limfocitelor B. Limfoamele asociate cu VHC pot regresa după tratament antiviral, ceea ce susţine rolul etiopatogenic al VHC.

7.2.4.3. *Detectarea, izolarea şi imunotiparea crioglobulinelor*

Se face după incubarea serului pacientului la 4 °C timp de 7 zile, după care crioprecipitatul este centrifugat, pentru măsurarea criocritului. Apoi crioglobulinele sunt purificate şi caracterizate prin imunofixare.

7.2.4.4. *Manifestări clinice*

Manifestările clinice principale ale CM sunt *purpura, artralgiile* şi *slăbiciunea musculară* (triada clasică), la care se adaugă frecvent *afectare hepatică, renală, neuropatie periferică* şi *vasculită sistemică*. În general, nu există o relaţie directă între severitatea manifestărilor clinice şi nivelul seric al crioglobulinelor sau al complementului.

- *Manifestări cutanate*: purpură (întâlnită în 90% din cazuri), predomină pe membrele inferioare, se poate complica cu ulceraţii şi hiperpigmentare cutanată; sindrom Raynaud (30%), cu sau fără gangrene digitale;
- *Manifestări reumatice*: artralgii (rareori artrită), mialgii;

- *Neuropatie periferică* (60%): senzorială şi/sau motorie, confirmată prin studii electrofiziologice; este secundară vasculitei *vasa nervorum* sau lezării autoimune directe a nervilor; afectează, în special, membrele inferioare şi se manifestă prin parestezii dureroase şi slăbiciune musculară; evoluţia este progresivă şi rezistentă la tratamentul cu interferon sau corticoizi. Afectarea SNC este rară;
- *Afectarea hepatică* (50%): hepatită cronică virală, cu creşterea transaminazelor şi aspecte ecografice sau histologice de hepatită cronică, ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular; crioglobulinemia se asociază cu un risc crescut de evoluţie cirogenă a hepatitei cronice (25%);
- *Afectarea renală* (20-30%): de obicei, GN membrano-proliferativă;
- *Sindromul sec* (30%): mai frecvent în CM de tip II;
- *Sindrom de hipervâscozitate*: se întâlneşte rar;
- *Un limfom non-Hodgkin cu celule B* poate surveni la 5-10% dintre pacienţi. Se caracterizează prin afectare extraganglionară frecventă, în special, hepatică şi salivară.

7.2.4.5. *Criterii de diagnostic*

- *Criterii majore*:
  - *serologic*: crioglobulinemie mixtă ± C4 scăzut,
  - *anatomo-patologic*: vasculită leucocitoclazică,
  - *clinic*: purpură;
- *Criterii minore*:
  - *serologic*: factor reumatoid, VHC+, VHB+,
  - *anatomo-patologic*: infiltrat cu limfocite B monoclonale în ficat sau/şi în măduva osoasă,
  - *clinic*: hepatită cronică, GN membrano-proliferativă, neuropatie periferică, ulcere cutanate.

Diagnosticul de CM necesită *3 criterii majore* sau *criteriul major serologic + două criterii minore clinice + două criterii minore serologice sau/şi anatomo-patologice*.

7.2.4.6. *Evoluţie. Complicaţii. Prognostic*

În 50% dintre cazuri, CM are o *evoluţie lent progresivă*, cu insuficienţă hepatică sau/şi renală cronică. *Vârsta înaintată*, *sexul masculin* şi *afectarea renală* sunt cei mai importanţi factori de prognostic negativ pentru supravieţuire. Pacienţii cu CM de tip II pot dezvolta un *limfom malign*, de obicei, după mai mulţi ani de la diagnostic. Alte complicaţii posibile sunt *cancerul hepatic* şi cel *tiroidian*.

7.2.4.7. *Tratament*

Principalele opţiuni terapeutice în CM sunt redate în tabelul de mai jos:

Tabelul 4. *Opţiuni terapeutice în crioglobulinemiile mixte*

Agentul terapeutic	Efect
Corticoizii	Antiinflamator, imunosupresor
Ciclofosfamida	Imunosupresor
Plasmafereza	Epurarea rapidă din circulaţie a complexelor imune
IFN + ribavirina	Antiviral
Rituximab-ul	Supresia selectivă a celulelor B

La pacienţii cu VHC şi CM de tip II secundară, obiectivul principal al tratamentului este *eradicarea infecţiei cu VHC*. Tratamentul standard constă în PEG-*interferon (IFN)*-α ± *ribavirină*. IFN poate determina ameliorări semnificative la 40-70% dintre pacienţii cu CM, în paralel cu reducerea ARN-VHC. De asemenea, poate determina regresia unor limfoame asociate VHC. Pe de altă parte, IFN are o eficacitate tranzitorie, poate induce efecte adverse (depresie, tiroidită, neuropatie) şi poate agrava neuropatia, nefropatia sau ulcerele cutanate. Ribavirina singură se poate folosi la pacienţii cu intoleranţă la IFN.

În cazurile cu CM asimptomatică nu se indică nici un tratament imunosupresor iniţial. Dimpotrivă, în CM manifestă clinic, se impune un tratament adaptat severităţii simptomelor. La pacienţii cu simptome uşoare sau moderate (purpură, artralgii, neuropatie periferică senzitivă) se recomandă *corticoizi în doze mici*. La pacienţii cu manifestări severe de CM (nefropatie, ulceraţii cutanate, neuropatie mixtă, vasculită sistemică – cu afectare cutanată generalizată şi viscerală) se indică *corticoizi în doze mari* ± *ciclofosfamidă*. *Plasmafereza* poate fi, de asemenea, utilă, în special în nefropatia severă.

Rituximab (un Ac monoclonal anti-CD20) reprezintă o alternativă promiţătoare. În unele studii, a produs ameliorarea semnificativă a manifestărilor clinice (purpura, artralgiile, neuropatia periferică) şi scăderea nivelului crioglobulinelor la majoritatea pacienţilor, inclusiv la cei cu rezistenţă la IFN. De asemenea, s-a obţinut remisiunea limfoamelor maligne secundare. Unii autori au propus adăugarea de PEG-IFN şi ribavirină după obţinerea remisiunii cu rituximab.

Bibliografie

- Guillevin L, Mahr A, Cohen P. Les vascularites nécrosantes systémiques : classification et stratégies actuelles de traitement. *Rev Med Interne* 2003 ; 24 : 172–182
- Guillevin L, Mahr A. La maladie de Wegener. *Encyclopédie Orphanet*, Janvier 2004. *http : //www.orpha.net/data/patho/FR/fr-wegener.pdf*
- Hachulla E. Purpuras vasculaires. În E. Hachulla şi P-Y. Hatron. *Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson, Paris, 2000
- Jeannette JC. Microscopic poliangiitis. *Orphanet Encyclopedia*, October 2002. *http : // www.orpha.net/data/patho/GB/uk-MPA.pdf*

- Kallenberg CGM, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of disease : pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 ; 2(12) : 661-670
- Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C. ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1224–1234
- Morra E. Cryoglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005 ; 1 : 368-372
- Ozen S. Henoch-Schönlein purpura. Orphanet Encyclopedia, 2003. www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HSP1.pdf
- Savage COS. ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1614-1627
- Sinico RA, Sabadini E. New insights in the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *G Ital Nephrol*, 2006 ; 23 : 138-148
- Wung PK, Stone JH. Therapeutics of Wegener's granulomatosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 ; 2(4) : 192-200

Capitolul 8

Microangiopatiile trombotice

Liviu Segall, Adrian Covic

Sindromul de *microangiopatie trombotică* (*MAT*) se defineşte histologic ca prezenţa de *trombi în arteriolele terminale şi în capilarele* de la nivelul diverselor ţesuturi şi organe. Clinic, se manifestă prin *anemie hemolitică mecanică* şi *trombocitopenie periferică*, asociate cu *suferinţe viscerale* variate.

Există două forme clasice de MAT: *purpura trombocitopenică trombotică* (*PTT*) şi *sindromul hemolitic şi uremic* (*SHU*). În afara acestora, sindroame de MAT se pot întâlni şi în alte circumstanţe patologice, precum: sindromul anticorpilor antifosfolipidici (SAPL), tumori maligne, chimioterapie anticanceroasă, grefa de celule-suşă hematopoietice, infecţia cu HIV, sindromul HELLP (la femeia gravidă sau postpartum), HTA malignă, unele forme de CIVD, hemangioame gigante şi hemangioendotelioame.

Mecanismul fiziopatologic comun tuturor formelor de MAT este *lezarea endoteliului vascular*. Factorii de agresiune vasculară sunt foarte diverşi: infecţii, neoplazii, medicamente, grefe etc. Leziunile endoteliale induc *aderarea şi agregarea plachetară*, cu formarea de trombi plachetari în microcirculaţie.

8.1. Purpura trombocitopenică trombotică (PTT)

Este o formă foarte gravă de MAT, care se poate asocia cu insuficienţe viscerale multiple. Din punct de vedere evolutiv, PTT poate fi: *sporadică* (episod unic, urmat de vindecare), *recidivantă* (cu recăderi frecvente şi regulate) şi *intermitentă* (recăderi neregulate).

8.1.1. *Fiziopatologie*

Rolul infecţiilor în declanşarea bolii este sugerat de observaţia că numeroase episoade de PTT se asociază cu diverse microorganisme, ca *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Rickettsia mooseri*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella*, *Ehrlichia*, *Leptospira*, *Herpesviridae* sau

Cryptococcus neoformans. În cursul infecţiilor, anumite Ag microbiene (precum lipopolizaharidele) şi mediatori ai inflamaţiei (IL6, IFN, TNFα) pot leza celulele endoteliale vasculare, inducând degranularea acestora, expresia unor molecule de adeziune pe suprafaţa lor şi producţia de chemokine, ce stimulează migrarea, aderarea şi activarea PMN, care, la rândul lor, vor contribui la agravarea leziunilor endoteliale. Celulele endoteliale lezate/activate eliberează în plasmă diferite substanţe pro-agregante, în special *megamultimerii factorului von Willebrand (MMW)* şi factorul de activare plachetară (PAF).

Deficitul proteazei ADAMTS 13. Factorul von Willebrand (FvW) este o *glicoproteină multimerică*, sintetizată de megakariocite şi de celulele endoteliale, ce are ca funcţie principală declanşarea formării trombusului plachetar. Odată eliberaţi în plasmă, MMW se leagă de glicoproteina Ibα şi de complexul glicoproteic IIb/IIIa, pentru a induce agregarea plachetelor. Ulterior, MMW sunt clivaţi în multimeri cu greutate moleculară mică, sub acţiunea unei metaloproteaze, sintetizate în principal de ficat: *ADAMTS 13*. Purpura trombocitopenică trombotică se caracterizează printr-un *deficit sever al acestei proteaze* (< 5% faţă de normal). Deficitul este fie *constituţional* (când se asociază cu PTT recidivantă, la copil), fie *dobândit*, datorat unui autoanticorp de tip IgG; acest auto-Ac poate fi tranzitoriu (determinând un episod izolat de PTT) sau persistent (determinând PTT intermitentă).

Acumularea în circulaţie a MMW favorizează agregarea plachetară excesivă, asociată cu *trombocitopenie de consum* şi formare de *microtrombi*, ce obstruează capilarele. Rezultă *ischemie tisulară* şi fragmentarea hematiilor în aceşti trombi, cu generarea de *schizocite (anemie hemolitică microangiopatică)*.

a) PTT congenitală *(sindromul Upshaw-Schulman)*

Se datorează unui *deficit genetic* de ADAMTS 13. Au fost descrise până în prezent circa 50 de mutaţii diferite ale genei acestei enzime, care se exprimă printr-un deficit de sinteză sau de secreţie ori prin producţia unei enzime nefuncţionale. Modul de transmitere este autosomal recesiv, iar copiii afectaţi de PTT sunt, de regulă, dubli heterozigoţi (sunt purtători a două alele mutante diferite, moştenite de la ambii părinţi) şi au un deficit sever de ADAMTS 13.

b) PTT la adult

În majoritatea cazurilor, este o *boală autoimună*, datorată unor *auto-Ac inhibitori* ai ADAMTS 13. Aceşti auto-Ac pot avea un efect neutralizant sau, mai rar, opsonizant (scurtând durata de viaţă a enzimei) ori de împiedicare a legării enzimei de endoteliu. La unii pacienţi, se asociază cu AAN sau cu alte maladii autoimune, precum poliartrită, sindrom Sjögren, lupus discoid, lupus eritematos sistemic (LES) sau tiroidită. În rare cazuri, PTT la adult poate fi expresia tardivă a unui deficit genetic de ADAMTS 13.

8.1.2. *Manifestări clinice*

PTT a adultului survine cu predilecţie la femei (raport F/B = 3/2), în a patra decadă de viaţă. Incidenţa este de 0,4 cazuri/100.000 locuitori/an, dar în creştere netă în ultimii ani.

Debutul bolii este brutal, adesea precedat de un prodrom de tip infecţios (astenie, artralgii, mialgii, dureri abdominale).

Tipic, PTT se caracterizează prin *pentada*: *febră, manifestări neurologice, insuficienţă renală, anemie hemolitică mecanică* şi *trombocitopenie periferică.*

Febra este prezentă în 60-100% dintre cazuri. Poate fi legată de eliberarea unor substanţe pirogene în cursul ischemiei tisulare sau de un proces infecţios.

Afectarea neurologică se constată în circa 90% dintre cazuri. Se caracterizează prin apariţia bruscă şi caracterul fugace, putând implica diferite teritorii, intermitent, la intervale de câteva ore. Manifestările clinice cuprind: cefalee, confuzie, obnubilare până la comă, hemipareze, dizartrie, afazie, ROT vii, convulsii.

Insuficienţa renală este întâlnită în aproape 50% dintre cazuri. Este, de regulă, moderată. Uneori, afectarea renală se exprimă doar prin proteinurie (subnefrotică) sau/şi hematurie.

Alte manifestări: digestive (dureri abdominale, vărsături, pancreatită), cardiace (dureri anginoase, tulburări de repolarizare), pulmonare (insuficienţă respiratorie), oculare.

Uneori, manifestările de suferinţă viscerală lipsesc, iar PTT se exprimă doar prin tulburări *hematologice*: *hemoragii* (purpură, echimoze, hematoame, hemoragii digestive sau cerebrale) şi *sindrom anemic*.

PTT congenitală se manifestă la copii, de obicei, înaintea vârstei de 10 ani, uneori chiar de la naştere, prin anemie hemolitică, trombocitopenie, afectare renală şi manifestări neurologice. Iniţial intermitente, aceste manifestări tind să se cronicizeze cu timpul. Anamneza poate releva cazuri familiale similare.

8.1.3. *Explorări paraclinice*

Anemia este severă, cu caracter regenerativ (reticulocite > 120.000/mm^3), iar frotiul sangvin evidenţiază schizocite, care demonstrează caracterul mecanic al hemolizei. Testul Coombs este negativ. Bilirubina neconjugată şi LDH sunt crescute, iar haptoglobina este foarte scăzută.

Trombocitopenia este constantă, adesea < 20.000/mm^3. Hemostaza este normală, cu excepţia D-dimerilor, care pot fi uşor crescuţi.

Căutarea unui proces infecţios, care poate fi la originea episodului de PTT, trebuie să fie sistematică.

AAN pot fi prezenţi, sugerând caracterul autoimun, dobândit al PTT.

Studiul activităţii ADAMTS 13 este obligatoriu la toţi copiii cu MAT sau cu trombocitopenie, pentru diagnosticul diferenţial al PTT cu SHU şi cu purpura trombocitopenică idiopatică. Determinarea nivelului activităţii ADAMTS 13 în cursul perioadelor de remisiune permite aprecierea riscului de recidivă a bolii. La adult, studiul enzimei este facultativ, utilizat, de obicei, în scop de cercetare, mai puţin în practica clinică.

Examenul histologic al pieselor bioptice (piele, rinichi, tub digestiv etc.) evidenţiază leziuni de MAT: ocluzia capilarelor şi a arteriolelor terminale prin trombi plachetari, asociaţi cu hialinoză endotelială şi subendotelială, fără necroze sau infiltrate inflamatorii. Trombii sunt bogaţi în FvW (spre deosebire de SHU, unde predomină fibrina). În practică, documentarea histologică este rareori necesară pentru diagnosticul de PTT.

8.1.4. *Tratament*

Tratamentul PTT este o *urgenţă*. Se recomandă spitalizarea pacienţilor în servicii de terapie intensivă, atâta timp cât trombocitele sunt < 50.000/mm^3.

Schimburile plasmatice reprezintă tratamentul de bază al PTT la adult, aducând volume mari de plasmă, deci de ADAMTS 13. Dacă aceste schimburi nu pot fi efectuate de urgenţă, se poate recurge iniţial la transfuzii de plasmă (30 ml/kg/zi), dar acestea comportă risc de hiperhidratare şi hiperprotidemie, cu sindrom de hipervâscozitate. Schimburile plasmatice permit, în plus, stabilizarea nivelului seric al auto-Ac anti-ADAMTS 13. Tratamentul trebuie continuat *zilnic, până la atingerea şi menţinerea unui nivel normal al trombocitelor* (> 150.000/mm^3) timp de cel puţin 48 de ore. Se urmăresc, de asemenea, normalizarea concentraţiei LDH, a reticulocitelor şi a haptoglobinei. Uneori sunt necesare zeci de schimburi plasmatice. După obţinerea remisiunii, scăderea ritmului schimburilor trebuie să fie progresivă, urmărind cu atenţie orice semn de recidivă, care impune reluarea schimburilor zilnice. Monitorizarea titrului Ac anti-ADAMTS 13 ar putea deveni, în viitor, instrumentul cel mai util pentru adaptarea tratamentului în faza de reducere şi pentru predicţia recidivelor.

La copiii cu PTT cronică, este necesară o plasmaterapie regulată (de obicei, două şedinţe pe lună), cu rol curativ şi preventiv, prin transfuzii de plasmă sau prin schimburi plasmatice.

Tratamente asociate. *Corticoizii* în doze mari pot fi utili într-un număr de cazuri de PTT cu manifestări pur hematologice. Se administrează în continuarea plasmaterapiei: prednison 1 mg/kg/zi, 3 săptămâni, apoi scădere progresivă. Deşi PTT la adult este o boală autoimună, eficacitatea corticoterapiei în acest context rămâne incertă. Terapia *antiagregantă plachetară* este logică, dar creşte riscul hemoragic şi nu se indică decât dacă trombocitele sunt > 50.000/mm^3. Alte tratamente, precum heparina, fibrinoliticele, prostaciclina şi vitamina E s-au dovedit inutile şi chiar periculoase. În viitor, se speră că o protează purificată sau recombinantă va putea înlocui plasmaterapia.

Tratamentul simptomatic cuprinde: tratamentul HTA (cu IECA), suplimente de folaţi, transfuzii de concentrat eritrocitar. Cu excepţia hemoragiilor grave, transfuziile de concentrat plachetar sunt contraindicate, deoarece acestea pot majora generarea de microtrombi. Tratamentul unui eventual factor declanşator (infecţie) este indispensabil. Convulsiile necesită tratament profilactic specific, insuficienţa renală severă impune adesea hemodializă, iar insuficienţa respiratorie gravă poate motiva o ventilaţie asistată, de preferinţă non-invazivă (intubarea oro-traheală fiind grevată de risc infecţios şi hemoragic).

Circa 80% dintre cazuri răspund favorabil la plasmaterapie. În *cazurile refractare* (absenţa ameliorării plachetelor după 5 zile de tratament) se poate recurge la schimburi plasmatice de două ori pe zi, în asociere cu vincristină (1,5-2 mg/săptămână, timp de 3-4 săptămâni). Perfuzia de Ig polivalente i.v. a fost raportată ca eficace de către unii autori. De asemenea, la pacienţii cu afectare neurologică majoră refractară la plasmaterapia intensivă, s-a mai propus ciclofosfamida.

Recidivele pot surveni în 30% din cazurile de PTT la adult. Fazele acute se tratează la fel ca şi episodul iniţial. În situaţiile cu recidive frecvente, se poate recomanda splenectomie (într-o perioadă de remisiune). O alternativă promiţătoare pentru pacienţii cu ADAMTS 13 persistent scăzut pare să fie rituximab-ul (anti-CD20).

8.2. Sindromul hemolitic şi uremic (SHU)

SHU se caracterizează printr-un sindrom de MAT localizat în mod particular la nivelul microcirculaţiei renale.

8.2.1. *Fiziopatologie*

Există două tipuri de SHU: 1) *SHU postdiareic*, numit şi SHU epidemic, care se întâlneşte mai frecvent la sugar şi la copilul mare; 2) *SHU atipic*, care survine fără legătură cu un episod diareic. SHU postdiareic este declanşat de infecţii cu enterobacterii secretante de *verotoxine*, capabile să lezeze endoteliul vascular. *E. coli* (în special serotipul *O157:H7*) şi *Shigella dysenteriae* sunt cel mai frecvent implicate. Patogeneza SHU atipic este încă insuficient lămurită.

SHU postdiareic (*epidemic*). Toxina secretată de *Shigella dysenteriae* se numeşte *shiga*, iar toxinele produse de *E. coli* sunt denumite *shiga-like*, datorită analogiei structurale cu shiga-toxina. Aceste toxine sunt eliberate în tubul digestiv, apoi trec în circulaţie şi se fixează pe celulele endoteliale, în special de la nivel renal, prin intermediul unor receptori specifici. După ce pătrund în celulele-ţintă, toxinele induc moartea acestora prin apoptoză, ca urmare a inhibării sintezelor proteice celulare. Celulele endoteliale lezate eliberează factori ai coagulării, factorul de activare plachetară (PAF) şi inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI), care participă la generarea de microtrombi plachetari, bogaţi în

fibrină, în capilarele glomerulare, ceea ce determină o insuficienţă renală acută. În plus, verotoxinele sunt capabile să activeze direct plachetele (favorizând agregarea lor) şi polinuclearele (inducând agresiunea acestora asupra celulelor endoteliale).

SHU atipic. În SHU al adultului, în producerea leziunilor endoteliale ar putea fi implicate *virusuri, bacterii, medicamente* sau chiar *un factor circulant de origine renală.*

La copil, SHU atipic este asociat cu un *deficit genetic al factorului H al complementului*, deficit responsabil de o activare persistentă a complementului pe cale alternă, dar rolul acestei anomalii în patogeneza SHU este incert; se presupune că activarea complementului, prin factorul C3a, ar stimula neutrofilele şi agregarea plachetară, în timp ce C5a poate activa celulele endoteliale. Localizarea cu predilecţie a leziunilor la nivel renal nu este explicată. Recent, au fost descrise şi deficite dobândite de factor H, uneori în cadrul unui SAPL.

Unele cazuri de SHU la copil au fost asociate cu *infecţii pneumococice.* Neuraminidaza pneumococică poate demasca antigenul Thomsen-Friedenreich, situat pe suprafaţa hematiilor, a celulelor endoteliale şi glomerulare, ce are drept rezultat legarea de acesta a unor IgM circulante şi, consecutiv, agregare plachetară şi leziuni endoteliale şi glomerulare.

8.2.2. *Manifestări clinice*

Tabloul clinic este dominat de *insuficienţa renală acută*, la care se asociază adesea o *HTA severă*. Afectarea neurologică este mai rară decât în PTT şi este atribuită, de regulă, complicaţiilor HTA sau tulburărilor metabolice.

SHU epidemic survine, de obicei, la copii (de la vârsta de o lună până la 18 ani), dar se poate întâlni şi la adult. Instalarea bolii este precedată la distanţă de câteva zile de un episod de *diaree*, adesea sangvinolentă. Calea de pătrundere a germenilor în intestin este prin consumul de produse lactate, cârnaţi sau apă contaminată. Mai rar, bacteria infectează iniţial tractul urinar. Un proces infecţios poate fi şi la originea unor cazuri de SHU atipice.

8.2.3. *Explorări paraclinice*

Sunt indicate aceleaşi explorări ca şi în cazul PTT.

Anemia are aceleaşi caractere (hemoliză mecanică), dar *trombocitopenia este mult mai puţin severă decât în PTT.*

Se pot întâlni anomalii discrete ale hemostazei, precum scăderea fibrinogenului şi a factorilor V şi VII şi creşterea PDF, a activatorului tisular al plasminogenului şi a PAI.

La pacienţii cu SHU postdiareic se cercetează *serologia E. coli O157:H7* şi *verotoxina* acesteia în scaun (prin PCR). La pacienţii cu SHU atipic trebuie dozate: concentraţia *C3* (care poate fi scăzută, ca urmare a activării C pe cale alternă), *factorul H* (dacă se constată hipocomplementemie) şi activitatea *ADAMTS 13* (diagnostic diferenţial cu PTT).

Biopsia renală nu se indică sistematic, ci doar când diagnosticul de SHU este incert. În prezenţa trombocitopeniei, aceasta se recomandă a se realiza pe cale transjugulară. Examenul histologic evidenţiază *trombi intracapilari*, fără necroză sau inflamaţie a peretelui vascular. Se asociază turgescenţa celulelor endoteliale, decolarea lor de pe MBG, hialinoză subendotelială, leziuni ale celulelor mezangiale. Arteriolele pot fi sediul unui proces de *endarterită proliferativă*, uneori cu tromboze intraluminale, care agravează prognosticul.

8.2.4. *Tratament*

Tratamentul simptomatic cuprinde antihipertensive (IECA şi/sau sartani), folaţi şi, adesea, hemodializă.

În *SHU epidemic*, plasmaterapia nu este necesară, prognosticul fiind excelent doar cu tratament simptomatic. Antibioticele sunt inutile şi chiar periculoase. Un sfert dintre pacienţi rămân cu sechele funcţionale renale, iar circa 10% decedează sau ajung la IRC terminală.

În schimb, *SHU atipic la copil* evoluează frecvent către IRC terminală. Rata recidivelor după transplant renal este ridicată. În cazurile cu deficit de factor H, plasmaterapia cronică profilactică sau doar în puseele de boală poate ameliora prognosticul.

În *SHU atipic al adultului*, plasmaterapia nu s-a dovedit formal eficace, spre deosebire de PTT. Cu toate acestea, majoritatea clinicienilor o recomandă, fie sub formă de transfuzii de plasmă, fie sub formă de schimburi plasmatice. Eliminarea unui eventual factor declanşator (infecţii, medicamente) este crucială. Jumătate din cazuri se vindecă fără sechele. Recuperarea funcţiei renale este mai lentă decât recuperarea hematologică. Uneori, evoluţia este către IRC terminală. Recăderile sunt mai rare decât în PTT.

Alte cauze de MAT

- *MAT asociate sarcinii.* În cursul sarcinii sau postpartum pot apărea PTT, SHU sau sindrom HELLP. Acesta din urmă este mai specific sarcinii, se diferenţiază de primele două prin asocierea hepatocitolizei şi a CIVD şi impune extracţie fetală.
- *MAT asociate grefei de celule-suşă hematopoietice.* În acest context, sunt implicate iradierea corporală, infecţiile sau anumite medicamente imunosupresoare, precum ciclosporina. De asemenea, MAT poate fi favorizată de o reacţie de grefă-contra-gazdă. (Ciclosporina favorizează MAT prin mai multe mecanisme: reducerea activării proteinei C, scăderea producţiei de prostaglandine şi creşterea producţiei de tromboxan, creşterea agregării plachetare.)
- *MAT la pacienţii cu cancer.* Se asociază în special cu adenocarcinoame: stomac (50%), sân, pulmon, prostată. Fiziopatologia nu este bine cunoscută (microembolii tumorale?, citokine?).
- *MAT asociate cu medicamente sau toxice*: ticlopidina, clopidogrelul, mitomicina, estro-progestativele, interferonul alfa etc.
- *MAT asociat infecţiei cu HIV* (posibil prin Ac anti-ADAMTS 13).

8.3. Sindromul anticorpilor antifosfolipidici (SAPL)

8.3.1. *Definiţie*

Boală autoimună, caracterizată prin prezenţa de *Ac antifosfolipidici* (APL), asociată cu *complicaţii trombotice sau/şi obstetricale*.

Este cauza cea mai frecventă de trombofilie *dobândită*.

Survine la tineri (20-40 de ani).

SAPL poate fi *primar* sau *secundar*. Formele secundare se asociază cel mai frecvent cu *LES* (50%), poliartrita reumatoidă (25%), mai rar cu alte boli autoimune.

APL, de regulă fără complicaţii trombotice, pot fi întâlniţi în numeroase circumstanţe:

- boli autoimune (în afară de LES): sclerodermie, sindromul Sjögren, sindromul Sharp, boala Horton, miastenie, tiroidită, trombocitopenie autoimună;
- infecţii: virale (HIV, VHA, VHB, VHC, EBV, parvovirus B19), bacteriene (boala Lyme, sifilis, tuberculoză, salmonelle, ricketsii), parazitare (malarie);
- medicamente: procainamida, fenothiazine, chinidina, hidralazina, beta-blocante, estro-progestative, interferon;
- hemopatii maligne sau tumori solide;
- altele: IRC, ciroză, sarcoidoză.

8.3.2. *Fiziopatologie*

APL nu interacţionează direct cu fosfolipide, ci cu anumite proteine plasmatice, ce se fixează pe fosfolipide anionice, precum cardiolipina sau fosfatidilserina. Dintre proteinele-ţintă ale APL face parte, în primul rând, *beta 2 glicoproteina I (beta2 GP I)*, o proteină serică formată din 5 domenii structurale, cu rol fiziologic de anticoagulant slab. APL se pot lega de diverşi epitopi ai beta2 GP I, dar se pare că numai Ac ce au specificitate pentru un anumit epitop al domeniului 1 se asociază cu manifestări clinice (tromboze). Alte proteine-ţintă sunt: protrombina, proteina C, proteina S şi anexina V.

Uneori, APL pot determina *prelungirea timpului de coagulare* in vitro, probabil prin inhibarea formării protrombinazei (un complex constituit din factorii Va, Xa şi protrombina, pe un suport fosfolipidic), care este, la rândul său, necesară generării trombinei. Acest efect, numit *anticoagulant lupic*, este caracteristic unor Ac anti-beta2 GP I şi antiprotrombină.

APL pot fi evidenţiaţi fie *direct*, printr-un test ELISA ce foloseşte ca substrat cardiolipina (*Ac anticardiolipinici*) *sau/şi indirect*, prin alungirea timpului de coagulare dependent de fosfolipide (efectul de *anticoagulant lupic*) (vezi secţiunea „Depistarea APL"). În prezenţa APL, pot fi pozitive ambele tipuri de teste sau numai unul dintre ele.

Cum se explică *trombozele vasculare* asociate APL? Au fost incriminate mai multe mecanisme:

- activarea monocitelor, a plachetelor şi a celulelor endoteliale (ca urmare a reacţiei APL cu Ag membranare ale acestor celule);
- blocarea căii anticoagulante a proteinei C;
- inhibarea fibrinolizei;
- creşterea generării trombinei.

Complicaţiile obstetricale (avorturi, naşteri premature) pot fi consecinţa infarctelor placentare, dar şi a unor mecanisme non-trombotice, precum inhibarea proliferării trofoblastice sau activarea complementului pe calea clasică de către APL.

8.3.3. *Manifestări clinice*

- *Tromboze venoase*: mai frecvente decât cele arteriale. Pot afecta orice teritorii, inclusiv unele neobişnuite: vene cave, vene renale, suprarenale, mezenterice, portă, suprahepatice, pulmonare, retiniene etc.
- *Tromboze arteriale*: pot avea orice localizare, dar sunt, mai frecvent, cerebrale (carotidian > vertebro-bazilar). (Vezi tabelul 1.)
- *Complicaţii obstetricale*: avorturi repetate, cu făt morfologic normal. (Aproximativ 15% dintre cazurile cu avorturi spontane repetate întâlnite în serviciile de obstetrică sunt cauzate de SAPL.)

Tabelul 1. *Manifestări trombotice în SAPL*

Manifestări trombotice în SAPL	
• *Membre*: Tromboză venoasă profundă/ superficială, ischemie acută periferică, arterită digitală, gangrenă. • *SNC*: AIT, infarct cerebral, encefalopatie ischemică acută, demenţă vasculară multi-infarct, sindromul Sneddon (= leucoencefalopatie multifocală + *livedo reticularis*), tromboză arterială/arteriolară retiniană. • *Cord*: ischemie miocardică, infarct, trombi murali. • *Pulmon*: boală trombo-embolică, HTAP, hemoragii alveolare difuze. • *Vene cave*: sindromul de VCS sau VCI. • *Aorta şi ramurile sale*: sindromul de arc aortic, claudicaţii ale membrelor, gangrene.	• *Mezenter*: angor, infarct mezenteric. • *Rinichi*: tromboză de arteră/venă renală, infarct renal, HTA renovasculară, microangiopatie trombotică. • *Ficat*: tromboză de venă portă sau arteră hepatică, HTP, infarct hepatic, sindromul Budd-Chiari. • *Suprarenale*: tromboză de venă SR, hemoragie SR, boala Addison. • *Placentă*: tromboză arterială, venoasă sau capilară, avorturi embrionare sau preembrionare repetate, moarte fetală, eclampsie, ischemie placentară, prema-turitate.

- *Manifestări hematologice*: anemie hemolitică, trombocitopenie autoimună.
- *Manifestări cardiace*: îngroşări valvulare, endocardită Libman-Sachs (sterilă), cu sau fără complicaţii embolice.
- *Manifestări neurologice non-trombotice*: coree, surditate, tulburări cognitive, mielită transversă, ischemie multifocală (ce mimează scleroza multiplă).
- *Manifestări cutanate*: livedo reticularis, ulcere şi necroze cutanate.
- *Sterilitate* (ce s-ar datora unei specificităţi antispermatozoid, antiovul sau antiuter a APL).
- *Ateroscleroză accelerată*. APL reacţionează cu LDL oxidate, formând complexe imune, care sunt mai rapid fagocitate de macrofagele din peretele vascular. Acestea se transformă în celule spumoase, care vor contribui la constituirea striurilor lipidice şi, în fine, la dezvoltarea plăcilor de aterom. Manifestările aterosclerozei pot surveni în absenţa hiperlipidemiei şi la vârste tinere. Alte complicaţii sunt ateroembolismul şi trombozele repetate ale stent-urilor vasculare.
- *SAPL fulminant* se întâlneşte, din fericire, foarte rar. Este un sindrom de insuficienţă multiorganică cauzat de o microangiopatie trombotică, ce afectează cel mai frecvent rinichiul, plămânul, SNC şi pielea. Are o evoluţie severă, cu deces în peste 50% dintre cazuri, în câteva zile sau săptămâni.

8.3.4. *Depistarea APL*

- *Serologie luetică disociată*: VDRL +, TPHA –.
- *Ac anticardiolipinici*, de tip IgG sau IgM, evidenţiaţi prin *ELISA*, în prezenţa beta2 GP I, confirmaţi prin două determinări la interval > 6 săptămâni. Se consideră semnificativi la un titru > 20 UGPL sau > 20 UMPL. Există şi teste ELISA specifice pentru depistarea Ac anti-beta2 GP I şi a Ac antiprotrombină.
- *Ac antiprotrombinază* (*anticoagulant lupic*) la două determinări la interval > 6 săptămâni, depistaţi prin: 1) *alungirea TC dependent de fosfolipide*; 2) absenţa corectării prin adăugare de plasmă normală; 3) corectare prin adaos de fosfolipide în exces; 4) excluderea altui factor inhibitor, ca anti-VIII sau heparina. Testele de coagulare cele mai folosite sunt timpul de tromboplastină parţială activată (APTT), ce utilizează tromboplastină parţială sensibilă la anticoagulant lupic, timpul de diluţie Russell cu venin de viperă (DRVVT) şi timpul de coagulare cu kaolin (KCT). Se recomandă utilizarea a două teste diferite. Prezenţa anticoagulantului lupic se corelează cu un risc de tromboză mai mare decât Ac anticardiolipinici.

8.3.5. *Criterii de diagnostic* (Sapporo, *1998*)

Criterii clinice:

- *tromboze vasculare*: arteriale, venoase sau ale vaselor mici, la nivelul oricărui organ sau ţesut;

- *complicaţii obstetricale*:
  - unul sau mai multe avorturi, cu făt morfologic normal, ≥ 10 săptămâni de sarcină, sau
  - una sau mai multe naşteri premature, cu nou-născut morfologic normal, ≤ 34 săptămâni de sarcină, din cauza unei preeclampsii severe sau a unei eclampsii, sau
  - trei sau mai multe avorturi spontane consecutive, < 10 săptămâni de sarcină.

Criterii de laborator:

- Ac anticardiolipinici;
- Ac antiprotrombinază (anticoagulant lupic)
  (Vezi secţiunea „Depistarea APL".)

Diagnosticul SAPL necesită cel puţin un criteriu clinic şi un criteriu de laborator.

8.3.6. *Tratamentul SAPL*

Se bazează pe *medicaţia anticoagulantă*. În cazuri excepţionale (de exemplu, în SAPL fulminant) se indică, suplimentar, imunosupresoare. Transplantul de măduvă autologă a fost încercat cu succes în cazuri refractare de LES cu SAPL secundar. Noi terapii promiţătoare, care însă nu au intrat în practica curentă, sunt cele cu hidroxiclorochină şi rituximab.

Trombozele venoase se tratează iniţial cu heparină i.v. sau heparine fracţionate SC, apoi cu antivitamine K (AVK) p.o., urmărind menţinerea *INR între 2 şi 3*. În cazul unei tromboze grave, este recomandabilă o anticoagulare mai intensă, cu INR-ţintă între 3 şi 4 (deşi aceasta creşte riscul hemoragic). *Durata optimă a tratamentului nu se cunoaşte*. Decizia stopării AVK la un moment dat sau a continuării sale pe termen nelimitat (toată viaţa) va fi individualizată, ţinând seama, pe de o parte, de severitatea şi localizarea trombozei iniţiale, precum şi de asocierea altor factori pro-trombotici, şi, pe de altă parte, de riscul hemoragic asociat medicaţiei.

Trombozele arteriale cerebrale au un risc de recurenţă variabil. În cazurile cu risc înalt (de exemplu: anticoagulant lupic, Ac anticardiolipinici în titru mare, factori de risc asociaţi, accidente trombotice repetate), se recomandă *AVK* pe termen lung. În funcţie de gradul de risc estimat, INR-ţintă va fi desemnat între 2 şi 3 sau între 3 şi 4. În cazurile cu risc redus (de pildă, Ac anticardiolipinici în titru mic, fără alţi factori de risc), *aspirina* este o alternativă rezonabilă. Pentru trombozele extracerebrale, conduita profilactică nu este clară, dar AVK sunt adesea justificate, în funcţie de severitatea şi localizarea trombozei.

Pentru prevenirea *complicaţiilor sarcinii* la pacientele cu SAPL şi antecedente obstreticale, se recomandă aspirină 75-100 mg/zi în asociere cu heparină fracţionată în doză preventivă, imediat după confirmarea ecografică a unei sarcini intrauterine. (AVK sunt contraindicate, având risc teratogen!) Aspirina se întrerupe la începutul săptămânii 36, iar heparina se continuă până la 6 săptămâni după naştere. Deşi

aceasta este conduita standard, studii mai noi nu au demonstrat superioritatea combinaţiei aspirină + heparină faţă de aspirina singură sau chiar faţă de placebo! La gravidele cu SAPL şi antecedente trombotice, dar fără antecedente obstetricale, se recomandă doar heparină pe parcursul sarcinii şi AVK postpartum. Se impune supravegherea sarcinii, prin ecografie fetală şi ecografie-Doppler a arterelor uterine şi ombilicală.

Tratamentul *trombocitopeniei* asociate SAPL este similar cu cel al purpurei trombocitopenice idiopatice, bazat pe imunosupresoare şi splenectomie.

Tratamentul *SAPL fulminant* include: tratarea factorilor precipitanţi (infecţii, puseu de LES), anticoagulante, imunosupresoare (corticosteroizi în doze mari), eventual plasmafereză sau Ig i.v.

8.3.7. *Afectarea renală în SAPL*

Survine rar (< 3% dintre cazuri). Manifestările renale în cadrul SAPL rezultă ca urmare a unor tromboze, ce pot apărea la orice nivel al vascularizaţiei renale: trunchiul şi ramurile arterei renale, arterele intraparenchimatoase, arteriole, capilare glomerulare, vene renale. Spectrul acestor manifestări cuprinde: stenoza arterei renale, HTA malignă, infarcte renale, tromboza venei renale, MAT, tromboza grefonului renal. Recent, au fost raportate complicaţii renale non-trombotice, precum glomerulonefrite.

Stenoza arterei renale (SAR) poate fi consecinţa trombozei sau, mai rar, a aterosclerozei arterei renale. Se asociază cu HTA renovasculară, uneori malignă. Un studiu a arătat că tratamentul anticoagulant, cu menţinerea INR între 3 şi 4 ameliorează controlul TA, stabilizează sau îmbunătăţeşte funcţia renală şi, uneori, poate duce chiar la reversibilitatea stenozei. Aceste beneficii nu au fost obţinute în cazul în care INR-ţintă a fost 2-3.

Hipertensiunea arterială poate fi consecinţa leziunilor vasculare renale, de la SAR la MAT. Ea poate fi adesea severă, rezistentă la tratament, sau chiar malignă. Tratamentul cuprinde, pe lângă medicaţia antihipertensivă, administrarea de AVK, în cazurile cu leziuni trombotice documentate.

Microangiopatia trombotică este leziunea vasculară intrarenală cea mai caracteristică. Se manifestă prin HTA, proteinurie şi insuficienţă renală. Proteinuria este, de obicei, moderată, dar poate fi şi de nivel nefrotic. Spre deosebire de SHU/PTT, în MAT din SAPL lipsesc anemia hemolitică microangiopatică, schizocitele şi trombocitopenia severă. Examenul histologic evidenţiază leziuni de MAT la nivelul vaselor intrarenale, inclusiv al capilarelor glomerulare. Prognosticul este variabil, dar IRC terminală survine rar.

Glomerulonefrite asociate SAPL au fost raportate sporadic, acesta fiind de diferite tipuri: nefropatie membranoasă, GSFS, leziuni minime, GN mezangială cu C_3 sau GN crescentică.

Tromboza venei renale se manifestă, de obicei, prin apariţia bruscă a unui SN.

Transplantul renal la pacienţii cu SAPL se asociază cu un risc crescut de tromboză vasculară şi de pierdere a grefonului renal, precum şi de complicaţii trombotice sistemice. Aceste riscuri rămân semnificative chiar şi în cazurile tratate cu AVK.

La pacienţii cu *LES*, nefropatie lupică şi SAPL secundar, leziuni histologice renale de MAT pot fi evidenţiate la 2/3 dintre cazuri. La aceşti pacienţi, apar mai frecvent crescent-uri, necroze şi scleroză glomerulară, iar prognosticul funcţional renal este mai nefavorabil decât la pacienţii cu LES fără SAPL. Diferenţierea glomerulonefritei lupice prin complexe imune de glomerulopatia trombotică asociată SAPL este crucială, deoarece tratamentul este diferit: imunosupresoare în primul caz, anticoagulante în al doilea caz. Desigur, această diferenţiere nu este posibilă decât prin biopsie renală.

Bibliografie

- Amirlak I, Amirlak B. Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology* 2006; 11 : 213-218
- Bertolaccini ML, Khamashta MA, Hughes GRV. Diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1(1) : 40-46
- Coppo P, Vernant JP, Veyradier A *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathy syndromes. *EMC Hematol* 2005; 2 : 14-34
- D'Cruz DP. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14 : 45-48
- Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 2006; 295 : 1050-1057
- Norris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 : 1035-1050
- Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 2006; 20 : 201–212
- Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35 : 360-367

Capitolul 9

Afectarea renală în paraproteinemii. Amiloidoza renală

Liviu Segall, Gabriel Veisa, Adrian Covic

9.1. Afectarea renală în paraproteinemii

9.1.1. *Definiţie. Diagnostic. Clasificare*

Imunoglobulinele (Ig) monoclonale se definesc prin structura unică, atât a lanţului greu, cât şi a lanţului uşor şi a specificităţii idiotipice. Ele sunt rezultatul unei *proliferări monoclonale limfocitare B*, benigne sau maligne.

Existenţa unei Ig monoclonale poate fi depistată în serul sau/şi în urina pacienţilor, prin electroforeza proteinelor.

Electroforeza proteinelor serice este indicată fie cu ocazia unui bilanţ biologic sistematic, fie în prezenţa unei VSH crescute, aparent neexplicate, fie într-un anumit context clinic. Ea relevă o bandă (*pic* sau *spike*) *monoclonală* (foarte îngustă) în regiunea γ, β sau α_2. *Imunoelectroforeza şi/sau imunofixarea* sunt mai sensibile şi permit, în plus, *identificarea* Ig monoclonale (care se mai numeşte proteină, sau *component „M"*, sau *paraproteină*) ; în peste 70% dintre cazuri, această paraproteină este de tip IgG sau IgA.

Electroforeza proteinelor urinare este adesea indicată în faţa unei proteinurii recent descoperite, mai ales, la un subiect în vârstă de peste 50 de ani. Aceasta relevă „vârful" monoclonal, iar imunoelectroforeza/imunofixarea evidenţiază fie o *Ig monoclonală completă*, fie doar *lanţuri uşoare monoclonale* (κ sau λ). Această proteinurie cu lanţuri uşoare este denumită *proteinurie Bence-Jones*. (De menţionat că, adesea, bandeletele urinare nu detectează acest tip de proteinurie!).

Paraproteinemiile (*gamapatii monoclonale*) se clasifică astfel :

A. Benigne (70%)

- Reacţionale :
  - deficite imunitare (congenitale, SIDA etc.),
  - boli infecţioase, în special virale (VHB, VHC, EBV, CMV, HIV),

- boli autoimune (sindromul Sjögren, PR, LES),
- hepatită cronică activă,
- boli de stocaj (Gaucher);

• De natură (semnificaţie) nedeterminată (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) – se caracterizează prin:
- component M în cantitate mică,
- plasmocite medulare < 10%,
- absenţa leziunilor litice osoase,
- absenţa anemiei şi a trombocitopeniei,
- absenţa afectării renale,
- evoluţie imprevizibilă: transformarea malignă (mielom) este posibilă! (24% în 30 de ani); de unde necesitatea supravegherii bianuale.

B. Maligne (30%)

• Mielomul multiplu;
• Boala Waldenström;
• Leucemia limfoidă cronică şi limfoamele maligne cu celule B.

9.1.2. *Mielomul multiplu (MM)*

Este o *proliferare malignă monoclonală de plasmocite* în măduva osoasă, care secretă o Ig monoclonală. *Etiologia* bolii este necunoscută.

MM reprezintă *cea mai frecventă tumoră malignă osoasă a adultului şi a doua hemopatie malignă*, după LLC. Incidenţa este de 3-4 cazuri/100.000 locuitori/an. Vârsta medie a diagnosticului este de *65 de ani*. Se întâlneşte mai frecvent la rasa neagră şi la sexul masculin.

9.1.2.1. *Patogeneza MM*

Patogeneza mielomului multiplu (figura 1) este iniţiată de un factor necunoscut, care induce *anomalii cromosomiale* într-o celulă B. Aceste anomalii se asociază cu *proliferarea necontrolată* a unei clone de plasmocite imature (*celula mielomatoasă*), care *se acumulează* în măduva osoasă. Consecinţele acestei proliferări plasmocitare sunt următoarele:

• celulele *disemineză* prin circulaţia sangvină, invadând măduva mai multor oase (de unde denumirea de mielom multiplu) şi, uneori, şi alte organe (rinofaringe, ficat, rinichi etc). Invazia măduvei determină *insuficienţă medulară*, manifestată prin anemie, leucopenie şi trombocitopenie;
• plasmocitele maligne secretă IL-6 (care acţionează ca un hormon autocrin, stimulând proliferarea tumorală), precum şi alte citokine (IL-1, TNFα, TGFβ), ce induc *activarea osteoclastelor*. În plus, celulele tumorale inhibă osteoblastele

şi osteocalcina. Ca urmare, se produce o *distrucţie osoasă*, tradusă prin osteoporoză, leziuni litice osoase, fracturi, tasări vertebrale şi hipercalcemie;

- clona plasmocitară secretă o *Ig monoclonală* (formată dintr-un lanţ greu de tip γ, α, Δ sau Σ şi un lanţ uşor de tip κ sau λ), care poate fi completă şi funcţională, sau anormală, cu lanţuri uşoare în exces (50%) sau exclusiv lanţuri uşoare (până la 20% dintre cazuri). Prezenţa masivă a acestei paraproteine în sânge se asociază cu hiperproteinemie, hipervolemie şi hipervâscozitate. Dar consecinţele cele mai importante rezultă din *depunerea sa în diverse ţesuturi şi organe* – în special la nivelul *rinichilor*.

9.1.2.2. *Manifestările clinice*

Semnele MM sunt polimorfe şi constau în:

- *manifestări osoase*: dureri (lombare, costale, ale membrelor, craniului, bazinului); fracturi patologice (costale, vertebrale, de col femural – care pot reprezenta modalitatea de debut a bolii în 30% dintre cazuri); modificări radiologice: lacune fără osteocondensare marginală (la nivelul craniului, coastelor, bazinului), demineralizare osoasă difuză (în special rahidiană), tasări vertebrale (dorsale sau lombare);
- *manifestări renale* (vezi mai jos);
- *manifestări neurologice*: compresie medulară (paraplegie); neuropatie periferică (secundară amiloidozei AL, depozitelor de lanţuri uşoare non-fibrilare sau depozitelor de Ig în *vasa nervorum*); sindrom de hipervâscozitate – confuzie, torpoare, comă (reversibilă după scăderea protidemiei); meningită (prin infiltraţie plasmocitară); sindrom de canal carpian (prin amiloidoză);
- *manifestări hemoragice*, care rezultă din: reducerea adezivităţii plachetare (mai ales în cazul unei hiperproteinemii severe), alungirea timpului de trombină (deoarece Ig monoclonală poate afecta polimerizarea fibrinei), trombocitopenie (în cadrul insuficienţei medulare), deficit de factor X (care este absorbit pe substanţa amiloidă);
- *amiloidoza* (20%) este de tip AL (formată din lanţuri uşoare de Ig). Localizarea sa este, în special, musculară, neurologică, articulară, cutanată şi cardiacă, mai rar, hepatică şi renală. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt sindromul de canal carpian, macroglosia, hipotensiunea ortostatică şi cardiomiopatia restrictivă.
- *complicaţiile infecţioase* sunt secundare deficitului de Ac şi deficitului cantitativ şi calitativ al neutrofilelor. Imunitatea celulară este conservată (cu excepţia tratamentului imunosupresor). Infecţia „clasică" asociată MM este pneumonia pneumococică. Se mai pot întâlni infecţii stafilococice, streptococice, cu *Haemophilus influenzae* sau herpes zoster;
- *manifestările cutanate* sunt polimorfe: noduli (prin infiltrarea plasmocitară a pielii), xantomatoză, piodermită gangrenoasă, necroză papuloasă, lichen amiloid etc.;
- *simptomele de hipervâscozitate sangvină* sunt relativ rare în MM, spre deosebire de macroglobulinemia Waldenström (cu IgM), unde apar în circa 50% dintre cazuri.

Constau în sângerări (purpură, echimoze, epistaxis, hemoragii digestive) şi tulburări neurologice (tulburări vizuale, cefalee, insomnie, semne de ischemie cerebrală).

- *semne de hipercalcemie* (30%): astenie, sete, greaţă.

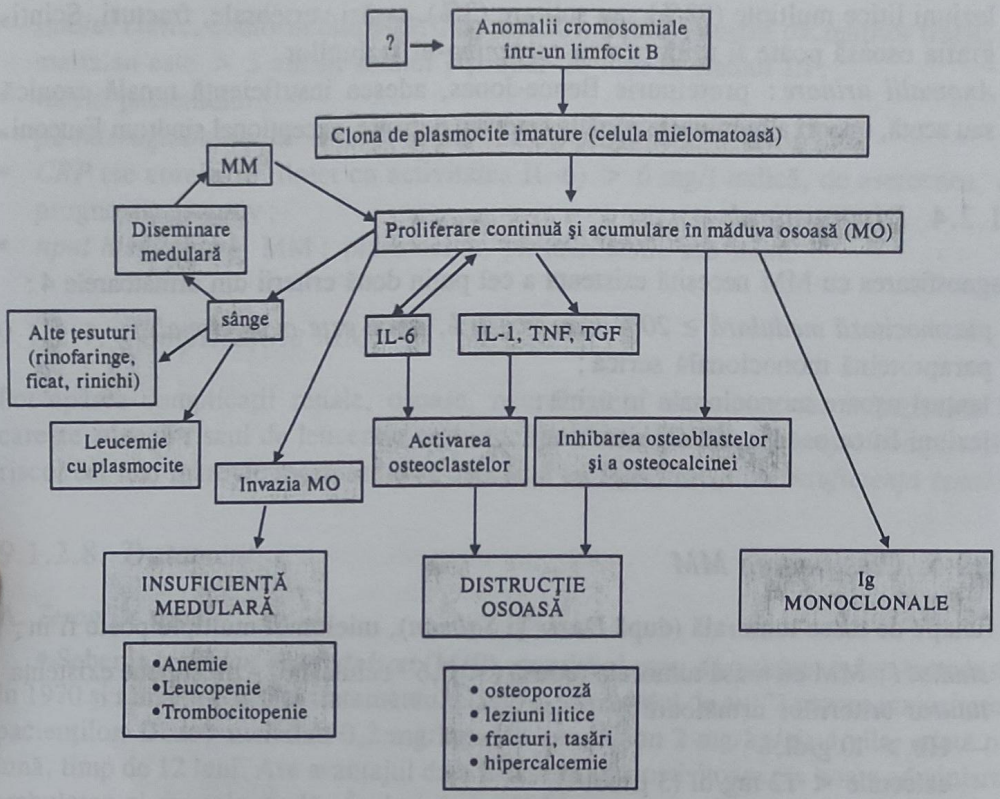


Figura 1. *Patogeneza mielomului multiplu*

9.1.2.3. *Explorări paraclinice*

- *Hematologice*: anemie, leucopenie, trombocitopenie, tulburări de coagulare, prezenţa de plasmocite monoclonale circulante sau chiar leucemie cu plasmocite.
- *Mielograma* evidenţiază plasmocite în procente variabile (din cauza repartiţiei neomogene a proliferării), care pot fi normale morfologic sau distrofice.
- *Proteinograma serică* arată hiperprotidemie totală (80-150 g/l) şi pic monoclonal la electroforeză (localizat în regiunea γ sau α_2). Imunoelectroforeza şi/sau imunofixarea identifică paraproteina. Aceasta poate fi, cel mai frecvent, de tip IgG (50-60%), IgA (20-25%) sau lanţ uşor (10%, mai frecvent de tip κ). Prezenţa IgM (12 %) este caracteristică macroglobulinemiei Waldenström. Foarte rar se întâlnesc: IgD (2%), IgE (0,01%), lanţ greu exclusiv ($< 1\%$), $\geq$ două paraproteine (2%) sau nici o paraproteină (MM nesecretant, 1%).

Se asociază adesea cu hipoalbuminemie, creşterea β2-microglobulinei, a CRP şi a IL-6.

- *Explorarea osoasă* relevă: hipercalcemie, hipercalciurie, creşterea fosfatazei alcaline, leziuni osoase radiologice – osteoporoză difuză (cel mai frecvent), leziuni litice multiple (93%) sau solitare (3%), tasări vertebrale, fracturi. Scintigrafia osoasă poate fi utilă pentru *screening*-ul leziunilor.
- *Anomalii urinare*: proteinurie Bence-Jones, adesea insuficienţă renală cronică sau acută, uneori albuminurie până la sindrom nefrotic, excepţional sindrom Fanconi.

9.1.2.4. *Diagnosticul*

Diagnosticarea cu MM necesită existenţa a cel puţin două criterii din următoarele 4:

- *plasmocitoză medulară ≥ 20% (sau < 20%, dacă este monoclonală)*;
- paraproteină monoclonală serică;
- lanţuri uşoare monoclonale în urină;
- leziuni litice osoase radiologice.

9.1.2.5. *Clasificarea MM*

În funcţie de masa tumorală (după *Durie* şi *Salmon*), mielomul multiplu poate fi în:

- *stadiul I*: MM cu masă tumorală redusă ($< 0{,}6^{12}$ celule/m^2) – presupune existenţa *tuturor* criteriilor următoare:
  - Hb > 10 g/dl,
  - calcemie < 12 mg/dl (3 μmol/l),
  - absenţa leziunilor osoase şi a tumorilor plasmocitare,
  - nivel scăzut al paraproteinei: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, proteine Bence-Jones urinare < 4 g/24 h;
- *stadiul II*: MM cu masă tumorală intermediară – implică absenţa unuia dintre criteriile stadiului I, dar şi absenţa criteriilor stadiului III;
- *stadiul III*: MM cu masă tumorală mare ($> 1{,}2^{12}$ celule/m^2) – necesită *cel puţin unul* dintre criteriile următoare:
  - Hb < 8,5 g/dl,
  - calcemie > 12 mg/dl (3 mmol/l),
  - leziuni osoase multiple,
  - nivel ridicat al paraproteinei – IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, proteine Bence-Jones urinare > 12 g/24 h.

  Subclasificare:

  A. *creatinina < 2 mg/dl*;
  B. *creatinina ≥ 2 mg/dl*.

9.1.2.6. *Prognosticul MM*

Acesta depinde de:

- *stadiul clinic*, conform clasificării de mai sus. Supravieţuirea pacienţilor trataţi cu melfalan este > 5 ani în stadiul I şi doar 20 luni în stadiul III;
- *vârsta* pacientului;
- *β2-microglobulina* > 3 mg/l semnifică un prognostic nefavorabil;
- *CRP* (se corelează direct cu activitatea IL-6) > 6 mg/l indică, de asemenea, un prognostic negativ;
- *tipul histologic* al MM: plasmocitar, plasmoblastic sau mixt.

9.1.2.7. *Complicaţiile MM*

Pot apărea complicaţii renale, osoase, neurologice, hematologice, infecţioase, la care se adaugă riscul de leucemie asociat chimioterapiei. Dintre aceste complicaţii, riscul cel mai mare de mortalitate se asociază cu *infecţiile* şi cu *insuficienţa renală*.

9.1.2.8. *Tratament*

A. *Terapiile uzuale*

• Schema *melfalan + prednison* (M/P), numită şi *cura Alexanian*, a fost introdusă în 1970 şi rămâne şi astăzi tratamentul clasic („standardul de aur") pentru majoritatea pacienţilor. Doze: melfalan 0,2 mg/kg/zi + prednison 2 mg/kg/zi, 4 zile, odată pe lună, timp de 12 luni. Are avantajul de a fi simplă, necostisitoare, se poate administra ambulator şi pe cale orală. În loc de melfalan se poate folosi ciclofosfamida, în aceeaşi doză. Un răspuns la tratament se obţine la 60% dintre pacienţi, dar remisiune completă numai la 3%.

• *Polichimioterapiile* VMCP-VBAP şi ABCM (V = vincristina, C = ciclofosfamida, A = adriamicina, B = BCNU) au avantaje discutabile în raport cu M/P. Ar putea fi superioare la pacienţii cu elemente de prognostic negativ.

• Schemele *VAD* şi *VAMP* (V = vincristina, A = adriamicina, D = dexametazona în doze mari, MP = metilprednisolon în doze mari) au avantajul unei inducţii mai rapide a remisiunii şi al unei toxicităţi medulare reduse, ce permite ulterior administrarea unei terapii intense. Totuşi, faţă de M/P, nu prelungesc supravieţuirea.

• Regimul mixt *M/D* combină avantajele M/P şi VAD. Dexametazona în doză mare, administrată pe cale orală, permite o inducţie rapidă şi nu este mielotoxică, dar creşte riscul infecţios (se asociază cu antibioterapie profilactică).

B. *Terapiile intense*

• *Melfalan i.v. 140 mg/m²* determină remisiune completă la 20-30% dintre pacienţi, ameliorează calitatea vieţii şi produce remisiuni acceptabile la pacienţii care nu răspund la chimioterapia uzuală. Dezavantajele sunt mielosupresia severă, uneori

ireversibilă (asociată cu o mortalitate de 10-20%) şi probabilitatea redusă de a creşte supravieţuirea, dat fiind că majoritatea pacienţilor nu realizează remisiune completă.

• *Iradierea corporală totală* (*ICT*) se utilizează împreună cu chimioterapia intensă, înainte de grefa meduloosoasă.

• *Grefa de măduvă osoasă* sau de celule-suşă medulare se practică fie după o chimioterapie de inducţie rapidă VAD sau VAMP (la cei care răspund), fie după o chimioterapie intensă asociată cu ICT. Există două tipuri de grefă : *autografa* (de celule-suşă medulare sau de celule-suşă recoltate din sângele periferic prin citafereză) şi *alografa* (transplant de măduvă de la un donator sănătos înrudit sau neînrudit, dar histocompatibil HLA). Efectuată precoce (când MM este în stadiul I), determină rezultate bune : 30% dintre pacienţii la care se obţine remisiune completă se menţin astfel şi după 6 ani. Asocierea terapie de inducţie + terapie intensă + autografă determină remisiune completă la 30-50% dintre cazuri şi prelungirea supravieţuirii. Pe de altă parte, este o terapie toxică, grevată de o mortalitate ridicată - 20-30%. Pentru accelerarea restaurării hematopoiezei, se pot asocia după grefă G-CSF sau GM-CSF. În concluzie, grefa medulară rămâne totuşi un tratament costisitor, de înaltă specialitate, aplicabil, de regulă, doar la pacienţi relativ tineri (< 55 de ani), cu stare generală bună şi fără insuficienţă renală.

C. *Interferonul-alfa*

Se poate utiliza în trei circumstanţe : a) în faza de platou după terapia de inducţie, la pacienţii responderi (situaţie în care permite întârzierea recăderilor şi ameliorează calitatea vieţii) ; b) în faza de inducţie, împreună cu chimioterapia (creşte durata remisiunii şi supravieţuirea) ; c) în monoterapie, ca tratament de inducţie la pacienţii cu mielom indolent, în stadiul I.

D. *Radioterapia locală*

Este indicată pentru controlul durerii şi al leziunilor osoase locale.

E. *Bifosfonaţii* (precum pamidronatul)

Sunt inhibitori potenţi ai resorbţiei osoase. Se indică pentru tratamentul leziunilor osoase constituite, pentru prevenirea apariţiei unor noi leziuni, ca şi pentru prevenirea şi tratarea hipercalcemiei. Tratamentul cu bifosfonaţi permite reducerea complicaţiilor osoase (fracturi, compresie medulară), ameliorarea durerilor şi a calităţii vieţii.

F. *Eritropoietina* este indicată pentru tratamentul anemiei.

9.1.3. *Afectarea renală în proliferările limfoplasmocitare*

Paraproteinele se depun la nivelul rinichilor, sub forme diferite (figura 2), determinând o mare varietate de leziuni tubulare, glomerulare şi interstiţiale (tabelul 1), cu manifestări clinice diverse (tabelul 2). Polimorfismul acestor depozite depinde atât de anumite proprietăţi fizico-chimice ale lanţurilor uşoare monoclonale, cât şi de caracteristicile mediului intrarenal. La afectarea renală contribuie, în plus, şi alţi factori, precum deshidratarea sau hipercalcemia.

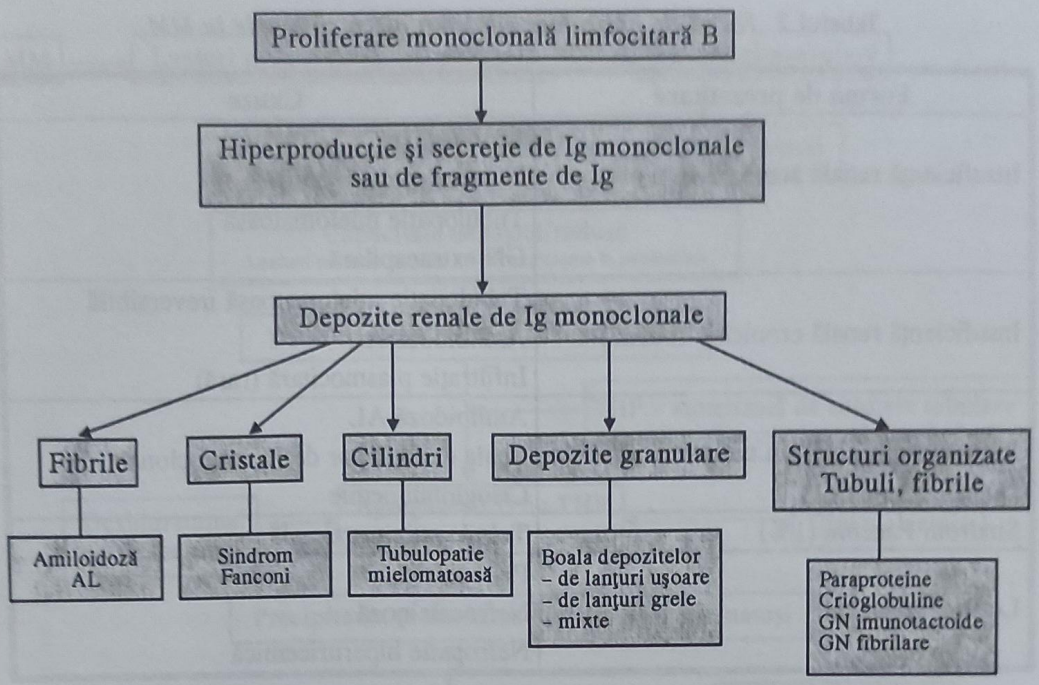


Figura 2. *Forme de afectare renală în MM*

Tabelul 1. *Leziuni renale în bolile limfoproliferative*

Leziuni renale	Mielom multiplu	Boala Waldenström	LLC Limfoame B
Tubulare			
Tubulopatia mielomatoasă	+++	-	-
Leziuni tubulare proximale	+	-	-
Sindromul Fanconi	+	-	-
Glomerulare			
Amiloidoză Al (sau Ah)	++	+	+
Boala depozitelor de lanţuri de Ig monoclonale	++	+	-
Glomerulopatii cu depozite organizate (fibrilare şi imunotactoide)	-	-	+
Crioglobulinemii de tip I şi II	+	++	++
Depozite intracapilare de IgM	-	+	-
Altele (GNEC, GNLM)	+	+	+
Interstiţiale			
Infiltrarea de celule tumorale	+ (excepţional)	++	++
Nefrocalcinoză	+	-	-
Pielonefrite	+	-	-

Tabelul 2. *Forme de prezentare clinică a afectării renale în MM*

Forma de prezentare	Cauze
Insuficienţă renală acută (5-10%)	Deshidratare Hipercalcemie Tubulopatie mielomatoasă GN extracapilară
Insuficienţă renală cronică (45-75%)	Tubulopatie mielomatoasă ireversibilă Amiloidoză AL Infiltraţie plasmocitară (rară)
Proteinurie şi sindrom nefrotic (50-80%)	Amiloidoză AL Boala depozitelor de Ig monoclonale Crioglobulinemie
Sindrom Fanconi (1%)	Tubulopatie proximală
Leziuni secundare	Pielonefrită Nefrocalcinoză Nefropatie hiperuricemică

A. *Tubulopatia mielomatoasă* (TM, „nefropatia mielomatoasă" sau „nefropatia cu cilindri de lanţuri uşoare") este *cea mai importantă şi frecventă* formă de afectare renală în MM. Se întâlneşte la aproape jumătate dintre pacienţii cu MM şi la peste 2/3 dintre cei cu MM şi insuficienţă renală.

Factorii de risc pentru TM sunt:

- *stadiul (masa tumorală)*: 15-20% dintre pacienţii în stadiul II B, 70-80% dintre cei în stadiul III B;
- *proteinuria Bence-Jones*: 7% dintre cazurile cu PBJ < 0,5 g/24 h, 40% dintre cazurile cu PBJ > 2 g/24 h;
- *tipul paraproteinei*: IgD > κ = λ > IgA > IgG

Patogeneza TM (figura 3) este explicată astfel:

Lanţurile uşoare de Ig monoclonală, având o masă moleculară mică (22 kD), sunt *filtrate glomerular liber*, după care ajung în lumenul *tubului proximal*, unde sunt *reabsorbite şi catabolizate*. Capacitatea tubului proximal de a absorbi şi metaboliza lanţurile uşoare este însă depăşită de cantitatea mare de paraproteine şi afectată de leziunile tubulare induse de acestea. În consecinţă, un debit important de lanţuri uşoare ajunge la nivelul *tubilor distali*. Aici, ele se agregă cu *proteina Tamm-Horsfall*, pentru a forma *cilindri mielomatoşi*. (Proteina Tamm-Horsfall este o proteină glicozilată acidă, sintetizată de celulele ramurii ascendente a ansei Henle, ce reprezintă proteina principală a urinii normale şi componenta fundamentală a tuturor cilindrilor urinari.) Cilindrii mielomatoşi astfel formaţi se *precipită* şi *obstruează tubii distali*. De asemenea, ei determină *leziuni tubulare directe* şi *leziuni interstiţiale*. Consecinţa acestor leziuni este *insuficienţa renală*.

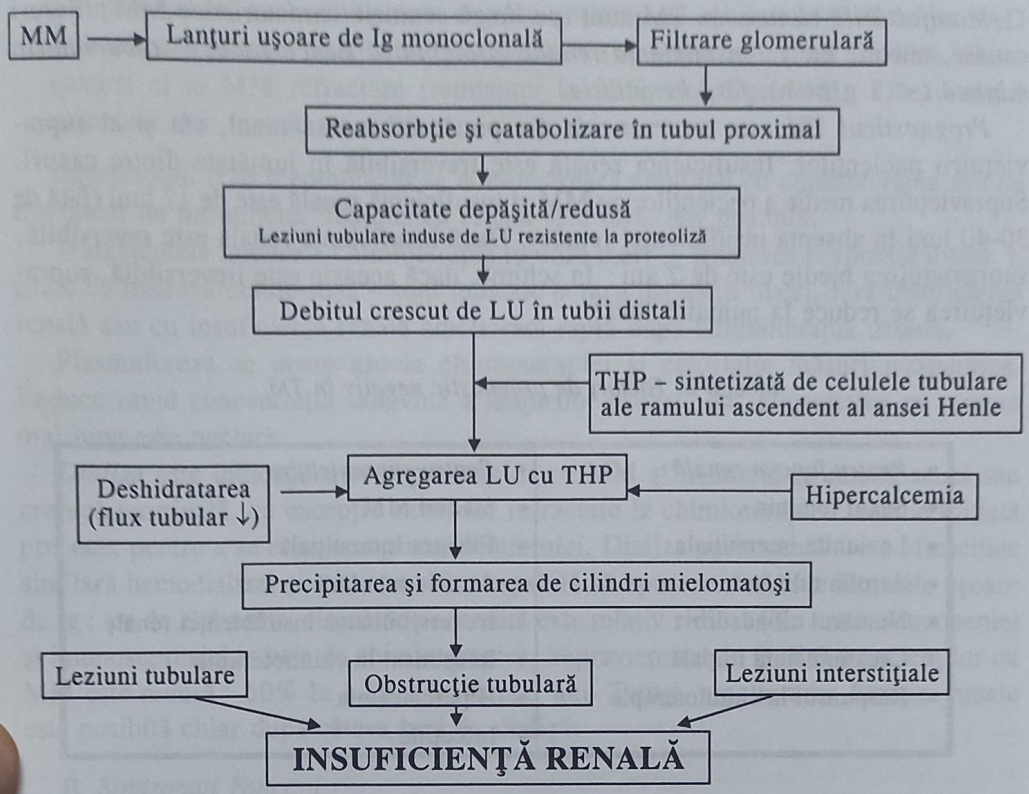


Figura 3. *Patogeneza tubulopatiei mielomatoase*

Factorii ce pot *precipita* TM sunt:

- *hipercalcemia* – care induce deshidratare (prin vărsături sau/şi prin diabet insipid nefrogen), nefrocalcinoză şi creşterea toxicităţii tubulare a lanţurilor uşoare şi a agregării acestora cu proteina T-H;
- *deshidratarea* – ce poate surveni ca urmare a vărsăturilor, diareei sau unei stări febrile;
- *infecţiile urinare*;
- *produşii de contrast iodaţi* (favorizează precipitarea cilindrilor);
- *medicamentele nefrotoxice* (AINS, aminoglicozide).

Din punct de vedere *anatomo-patologic*, în microscopie optică, *cilindrii* mielomatoşi sunt voluminoşi, adesea numeroşi, predomină în tubii distali şi colectori. Sunt policromatofili la coloraţia tricromică Masson, denşi, fracturaţi şi înconjuraţi de o reacţie giganto-celulară (foarte caracteristică). Imunofluorescenţa identifică lanţuri uşoare κ sau λ, asociate cu proteina T-H. *Tubii* distali şi proximali prezintă leziuni degenerative, atrofia epiteliului şi rupturi ale membranei bazale tubulare. În *interstiţiu* se găseşte o reacţie celulară inflamatorie, edem şi fibroză. Glomerulii sunt, de regulă, normali.

Manifestările clinice ale TM sunt (pe lângă semnele caracteristice MM: dureri osoase, anemie etc.): *insuficienţa renală*, *proteinuria Bence-Jones* şi *albuminuria minimă* (< 1 g/24 h), *fără hematurie*.

Prognosticul TM este rezervat atât din punct de vedere renal, cât şi al supravieţuirii pacienţilor. Insuficienţa renală este ireversibilă în jumătate dintre cazuri. Supravieţuirea medie a pacienţilor cu MM şi insuficienţă renală este de 17 luni (faţă de 30-40 luni în absenţa insuficienţei renale). Dacă insuficienţa renală este reversibilă, supravieţuirea medie este de 2 ani; în schimb, dacă aceasta este ireversibilă, supravieţuirea se reduce la numai 5 luni!

Tabelul 3. *Factori de prognostic negativ în TM*

• *Pentru funcţia renală*:	• *Pentru supravieţuire*:
• Sexul feminin	• Stadiul MM
• Leziunile interstiţiale	• Fibroza interstiţială
• Atrofia tubulară	• Atrofia tubulară
• Numărul cilindrilor	• Ireversibilitatea insuficienţei renale
• Creatininemia iniţială	• Răspunsul la chimioterapie
• Răspunsul la chimioterapie	• Hipercalcemia
	• Infecţiile

Tratamentul TM are următoarele obiective:

- reducerea precipitării urinare a lanţurilor uşoare;
- scăderea producţiei de lanţuri uşoare;
- *tratamentul de epurare extrarenală (dializa)*.

Reducerea precipitării urinare a lanţurilor uşoare se realizează prin:

- *hidratarea* pacientului (urmărind obţinerea unei diureze > 3 l/24 h);
- *alcalinizarea urinii* (obiectiv: pH urinar ≥ 7) – creşte solubilitatea proteinei T-H şi diminuează agregarea acesteia cu lanţurile uşoare de Ig;
- *oprirea administrării de medicamente nefrotoxice* (AINS, aminozide etc.);
- *tratarea infecţiilor urinare*;
- colchicina (?).

Aceste măsuri terapeutice sunt suficiente pentru ameliorarea funcţiei renale la majoritatea pacienţilor cu MM care se prezintă cu insuficienţă renală.

Chimioterapia:

- *schema M/P* este *de elecţie*, dar are, totuşi, ca dezavantaje efectul antitumoral lent şi necesitatea reducerii dozelor de melfalan, care se elimină pe cale renală;
- schema VAD are drept avantaje remisiunea mai rapidă şi metabolizarea hepatică a medicamentelor. Procentul de remisiuni este mai mare, dar durata remisiunii şi

a supravieţuirii sunt echivalente cu cele obţinute cu schema M/P. Schema VAD este eficace pentru tratamentul recăderilor (se obţin remisiuni în 40% dintre cazuri) şi al MM refractare (remisiuni la 25% dintre pacienţi). Dezavantajul principal este toxicitatea ridicată.

Interferonul α2b recombinant se administrează simultan cu chimioterapia sau ca tratament de întreţinere. Toxicitatea renală este rară, dar posibilă.

Tratamentele intense – chimioterapia în doze mari ± iradierea corporală totală ± grefa de măduvă/celule-suşă – sunt indicate pentru pacienţii tineri, fără insuficienţă renală sau cu insuficienţă renală ameliorată rapid după chimioterapia uzuală.

Plasmafereza se poate asocia chimioterapiei şi celorlalte măsuri terapeutice. Reduce rapid concentraţia sangvină a lanţurilor uşoare, dar eficacitatea pe termen mai lung este neclară.

Dializa este indicată tuturor pacienţilor cu MM şi insuficienţă renală acută sau cronică terminală, cu excepţia cazurilor refractare la chimioterapie. Trebuie iniţiată precoce, pentru a se evita complicaţiile uremiei. Dializa peritoneală are o eficacitate similară hemodializei şi este, teoretic, capabilă să epureze mai bine lanţurile uşoare de Ig ; pe de altă parte, riscul de peritonită este relativ ridicat (din cauza leucopeniei şi imunosupresiei induse de chimioterapie). Supravieţuirea în dializă a pacienţilor cu MM este redusă : 50% la 1 an şi 25% la 2 ani. Totuşi, ameliorarea funcţiei renale este posibilă chiar după câteva luni de dializă.

B. *Sindromul Fanconi*

Sindromul Fanconi este expresia unei disfuncţii tubulare proximale, care, în forma completă, constă în glucozurie normoglicemică, aminoacidurie totală şi hiperfosfaturie cu hipofosfatemie (ce se poate complica cu osteomalacie). Mai rar, se pot asocia acidoză tubulară de tip II (prin pierdere de bicarbonaţi), hipouricemie, hipokaliemie, hipocalcemie.

Sindromul Fanconi se întâlneşte rar în MM, deşi alterările tubulare proximale anatomo-patologice sunt frecvente. În patogeneza acestui sindrom sunt implicate lanţuri uşoare de Ig cu proprietăţi fizico-chimice particulare (regiunea V rezistentă la proteoliză). Aceste lanţuri sunt endocitate în reticulul endoplasmic şi în lizozomii celulelor tubulare proximale, dar, fiind rezistente la proteoliză, se acumulează sub formă de cristale, care provoacă, la rândul lor, alterări tubulare structurale şi funcţionale.

Examenul histologic evidenţiază prezenţa cristalelor (ce se colorează cel mai bine cu albastru de toluidină) în celulele tubulare proximale, uneori şi în lumenul tubilor, precum şi în celulele tubulare distale şi în cilindrii mielomatoşi. Se asociază leziuni degenerative ale celulelor tubulare (vacuolizare, pierderea marginii în perie, descuamare parţială), atrofii tubulare segmentare, infiltrate celulare şi fibroză interstiţială focală. Examenul în imunofluorescenţă al cristalelor evidenţiază lanţuri uşoare de Ig monoclonale (în special de tip κ). În microscopie electronică, cristalele apar de formă romboidă, hexagonală sau ascuţită.

C. *Amiloidoza imunoglobulinică*

Constituită din lanţuri uşoare de Ig (amiloidoză AL), în special de tip λ (de 2-3 ori mai frecvent decât de tip κ) şi, foarte rar, din lanţuri grele (amiloidoză AH), amiloidoza imunoglobulinică poate fi asociată MM (5-10% dintre cazurile de MM), mai rar altor boli limfoproliferative (Waldenström, LLC, limfoame B) sau primitivă - cel mai frecvent, fără o proliferare plasmocitară malignă evidentă (vezi secţiunea „Amiloidoza renală"). Afectarea cardiacă şi renală sunt predominante, dar pot fi afectate şi alte organe: tubul digestiv, pielea, aparatul respirator, sistemul nervos periferic etc. Durata medie de supravieţuire este de 4-15 luni.

Afectarea renală este caracterizată *histologic* prin depozite predominant *glomerulare*, localizate în mezangiu (depozite amorfe *nodulare*) şi în pereţii capilarelor, ducând la obliterarea progresivă a glomerulilor. De asemenea, se pot întâlni depozite tubulare (în membrana bazală tubulară), interstiţiale şi vasculare (arteriole, *vasa recta*).

Clinic, se manifestă prin proteinurie neselectivă, adesea cu *sindrom nefrotic*. Hematuria lipseşte, iar HTA este moderată. Se poate complica cu tromboza venei renale. Evoluţia către IRC terminală se produce în câteva luni până la câţiva ani. Particularităţile IRC asociate amiloidozei sunt *persistenţa unei proteinurii importante* (chiar nefrotice) şi a unor *dimensiuni renale normale sau crescute*. Hemodializa nu este tolerată de pacienţii cu afectare cardiacă şi/sau neuropatie autonomă. Transplantul renal se asociază cu un risc de recurenţă a amiloidozei pe grefonul renal de 30%.

D. *Boala depozitelor de Ig monoclonale (BDIM)*

BDIM a fost descrisă de *Antonovych* şi *Randall* (1973, 1976). Există trei entităţi, similare din punct de vedere clinic şi histologic:

- boala depozitelor de lanţuri uşoare;
- boala depozitelor de lanţuri uşoare şi grele;
- *boala depozitelor de lanţuri grele* (excepţională).

Afectarea renală se caracterizează histologic prin:

- *leziuni tubulare* - întâlnite *constant*, sub forma unor depozite „în bandă", eozinofile, PAS pozitive, situate pe versantul extern al membranei bazale tubulare (în special, la nivelul tubilor distali şi ai ansei Henle);
- *leziuni glomerulare - glomeruloscleroza nodulară* este cea mai caracteristică, dar inconstantă, asemănătoare celei diabetice;
- *leziuni vasculare* - depozite localizate în pereţii vaselor (artere, arteriole, capilare peritubulare).

În IF, depozitele sunt constituite din lanţuri uşoare de Ig monoclonale (*de tip* κ, în 80% dintre cazuri), iar în microscopie electronică, depozitele apar dense, granulare, fine sau grosiere.

Clinic, se manifestă prin proteinurie variabilă: sindrom nefrotic în 25-67% dintre cazuri şi proteinurie tubulară în 25%. Adesea, se asociază hematurie şi HTA. Insuficienţa renală este frecventă, precoce şi cu evoluţie rapidă.

Manifestările extrarenale sunt, în special, *hepatice* (hepatomegalie, alterarea testelor biologice hepatice, mai rar, insuficienţă hepatocelulară sau hipertensiune portală) şi *cardiace* (cardiomegalie, insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm şi de conducere). Mai pot fi afectate: sistemul nervos central sau periferic, ganglionii limfatici, tubul digestiv, pancreasul, tiroida, suprarenalele etc.

MM se află la originea majorităţii cazurilor. Rareori, boala poate fi secundară altor sindroame limfoproliferative maligne (Waldenström, limfoame) sau unor gamapatii monoclonale benigne ori poate fi aparent primitivă (15-30%) – în absenţa unei Ig monoclonale serice sau urinare detectabile (secreţie redusă?, depozitare tisulară rapidă?).

Trăsăturile comune şi diferenţele dintre BDIM şi amiloidoza AL sunt descrise în tabelul 4:

Tabelul 4. *Diagnostic diferenţial BDIM* vs *amiloidoză*

	BDIM	**Amiloidoza AL**
Prezentare	Afectare predominant renală sau afectare multiviscerală	
Afecţiuni subiacente	Proliferări limfoplasmocitare maligne, în special MM; uneori proliferări benigne; posibil, forme „primitive"	
Ultrastructura depozitelor	Granulare, neorganizate	Fibrilare, structură beta-plisată
Proprietăţi tinctoriale	Roşu Congo –	Roşu Congo +
IF	Predominant κ	Predominant λ

Supravieţuirea pacienţilor cu BDIM este foarte variabilă, de la o lună la 10 ani. Supravieţuirea medie la 5 ani este de 70%.

Tratamentul în cazurile asociate MM constă în chimioterapia acestuia. În absenţa malignităţii, chimioterapia este indicată în cazurile cu insuficienţă renală moderată (pentru prevenirea/încetinirea evoluţiei acesteia) sau în cazurile cu insuficienţă renală severă şi manifestări extrarenale. Transplantul renal este practicat în mod excepţional. Recidiva bolii pe rinichiul transplantat este sigură.

E. *Glomerulopatiile cu depozite organizate monotipice*

Se caracterizează prin depozite fibrilare (*GN fibrilare*) sau microtubulare (*GN imunotactoide*) în mezangiu şi în pereţii capilarelor glomerulare. Spre deosebire de amiloid, fibrilele sunt de dimensiuni mai mari, nu au structură beta-plisată şi nu se colorează cu roşu de Congo.

F. *Glomerulonefrita cu depozite intracapilare de IgM*

Este specifică *bolii Waldenström*, în care reprezintă tipul cel mai frecvent de afectare renală, alături de amiloidoză. Se caracterizează prin *depozite* subendoteliale

Tabelul 5. *Diagnostic diferenţial între GN fibrilare şi imunotactoide*

	GN fibrilare	GN imunotactoide
MO	Depozite mezangiale, hipercelularitate mezangială şi îngroşarea pereţilor capilari.	
IF	Depozite liniare sau granulare în mezangiu şi în MBG. Foarte rar, depozitele sunt constituite din lanţuri uşoare de Ig monoclonale.	Depozite granulare, subendoteliale sau subepiteliale şi mezangiale. Depozitele sunt formate, de obicei, din Ig monoclonale.
Asociere cu boli limfoproliferative	Rar	Aproape constant (LLC, limfoame B)

de material amorf, PAS pozitiv şi roşu Congo negativ, într-un număr variabil de capilare, care, în IF, este constituit din *IgM* (monoclonale). Uneori, aceste depozite sunt foarte abundente şi voluminoase, formând trombi, ce obstruează lumenele capilare.

G. *Crioglobulinemia*

Este asociată maladiilor limfoproliferative poate fi de *tip I* sau de *tip II* (vezi „Crioglobulinemiile", în cadrul capitolului „Afectarea renală în vasculitele sistemice"). Se întâlneşte în 5-10% dintre cazurile cu MM şi în 15-20% din cele cu boală Waldenström. Tipul I (crioglobulinemia monoclonală pură) este reprezentată de o Ig monoclonală completă sau numai dintr-un lanţ uşor (aproape întotdeauna de tip κ). Tipul II (crioglobulinemie mixtă) este constituită dintr-un component monoclonal (cel mai frecvent, de tip IgM) şi un component policlonal (IgG), componentul monoclonal comportându-se ca un factor reumatoid anti-IgG.

Afectarea renală este, din punct de vedere histologic, o *GN membrano-proliferativă* sau o GN *endocapilară difuză*. În MO se observă infiltraţie monocitară, depozite („trombi") de-a lungul MBG şi intraluminal şi îngroşarea MBG. În crioglobulinemia de tip II se poate asocia o *vasculită* a vaselor de calibru mic şi mediu. În IF, se constată depozite de Ig (tipul I) sau IgM, IgG şi C3 (tipul II). În ME, aceste depozite sunt constituite din structuri organizate (fibrile, tubuli) sau cristaline.

Clinic, se manifestă prin proteinurie, până la sindrom nefrotic, HTA, hematurie microscopică şi insuficienţă renală.

Bibliografie

- Baur-Chaubert A, Delacrétaz F, Schmidt PM. Myélome multiple. *Schweiz Med Forum* 2005 ; 5 : 309-316
- Berden JHM, Assmann KJM. Chapter 11 : Renal involvement in collagen vascular diseases and dysproteinemias. In *Atlas of diseases of the kidney*, Schrier RW series ed., volume 4, Klahr S, volume ed. http : //www.kidneyatlas.org/book4/adk4-11.pdf
- Gertz MA. Managing myeloma kidney. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 835-837.

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-1873
- Mougenot B, Ronco P. La biopsie rénale dans les dysprotéinémies et les cryoglobulinémies. En *La biopsie rénale*, Droz D & Lantz B, eds. Editions Inserm, 1996
- Ronco PM, Acouturier P, Mougenot B. Kidney involvement in plasma cell dyscrasias. In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3rd edition. Davison, Cameron, Grünfeld *et al.*, eds. Oxford University Press, New York, 2005

9.2. Amiloidoza renală

Amiloidozele sistemice se caracterizează prin depozitarea extracelulară a unui material proteic particular (*amiloidul*), în majoritatea ţesuturilor şi organelor, ceea ce explică marea diversitate a manifestărilor clinice. Există şi *amiloidoze localizate* (ca, de pildă, amiloidoza cerebrală din boala Alzheimer).

Amiloidul este constituit din diverse *proteine de origine plasmatică*, cu greutate moleculară mică (5-25 kD), care au particularitatea de a forma *structuri fibrilare* insolubile. Fibrilele de amiloid sunt vizibile doar în microscopie electronică (ME), iar difracţia cu raze X relevă o configuraţie *beta-plisată*, caracteristică. Această configuraţie explică puternica afinitate a amiloidului pentru colorantul *roşu de Congo* şi *dicroismul* său specific în lumină polarizată, verde-galben, după impregnarea cu acest colorant.

Au fost identificate până în prezent 15 proteine plasmatice diferite (precursori) care pot genera amiloid, dintre care cele importante sunt:

- lanţurile uşoare de Ig monoclonale (*amiloidoza AL*);
- amiloidul seric A (SAA), al cărui nivel seric creşte în bolile infecţioase şi inflamatorii (*amiloidoza AA*);
- anumite proteine mutante, care generează *amiloidoze ereditare*, dintre care febra mediteraneană familială este cea mai frecventă.

Un component constant, ce reprezintă aproximativ 10% din materialul amiloid, este „substanţa P" sau „SAP" (*serum amyloid pentagonal*), o alfa-globulină serică, al cărei rol fiziologic nu este bine cunoscut (proteină de fază acută?) şi despre care se crede că ar putea juca un rol de cofactor în formarea fibrilelor.

Afectarea renală, indiferent de tipul de amiloid, este predominant *glomerulară* şi se manifestă clinic printr-un *sindrom nefrotic*, cu edeme importante şi proteinurie neselectivă, dar *fără hematurie*. Caracteristic, *TA este, de obicei, scăzută*, din cauza asocierii amiloidozei cardiace (insuficienţă cardiacă), suprarenale (insuficienţă corticosuprarenală) sau a sistemului nervos periferic (neuropatie autonomă). În rinichi, în afara glomerulilor, amiloidoza se poate localiza la nivelul *vaselor* (determinând o insuficienţă renală, cu proteinurie absentă sau minimă) sau la nivelul *tubilor* (realizând o acidoză tubulară distală sau un diabet insipid nefrogen).

În general, boala evoluează relativ rapid către IRC terminală. Uneori, SN se poate ameliora sau chiar dispărea spontan, dar, mai frecvent, el persistă chiar şi în IRC

avansată. Evoluţia poate fi agravată de instalarea unei *tromboze de venă renală* (4-40% dintre cazuri).

Manifestările extrarenale sunt numeroase, adesea latente:

- *afectarea cardiacă* – cardiomiopatie restrictivă, insuficienţă cardiacă predominant dreaptă, trombi intraatriali;
- *afectarea digestivă* – macroglosie, sindrom de malabsorbţie, hepatomegalie;
- *afectarea sistemului nervos autonom* – hipotensiune arterială ortostatică, impotenţă, tulburări de tranzit intestinal, sindrom de canal carpian;
- *afectarea vasculară* – fragilitate cutanată după traumatisme minime;
- *afectare endocrină* – insuficienţă corticosuprarenală, hipotiroidie.

Diagnosticul amiloidozei se bazează pe *examenul histologic* al unui fragment bioptic renal sau hepatic. Mai accesibile şi mai puţin riscante sunt puncţia-aspiraţie a grăsimii subcutanate abdominale, biopsia rectală şi biopsia gingivală, care au o sensibilitate diagnostică de 50-80%.

La nivel renal, depozite amiloide se observă iniţial în mezangiu, apoi de o parte şi de alta a membranei bazale glomerulare (MBG), sub forma unor *noduli* caracteristici. Nu există proliferări celulare. Depozite de amiloid apar, de asemenea, în pereţii vaselor, în membranele bazale tubulare şi în interstiţiu. Diagnosticul tipului de amiloidoză necesită *imunofluorescenţă* (*IF*), care relevă lanţuri uşoare de Ig lambda sau kappa în amiloidoza AL, sau proteină AA în amiloidoza AA.

Pentru diagnosticul amiloidozei se mai poate folosi *scintigrafia cu SAP marcat cu techneţiu*, care se fixează în special la nivel splenic, renal, suprarenal şi hepatic, mai puţin la nivel cardiac. Metoda este utilă şi pentru supravegherea evoluţiei bolii sub tratament.

Amiloidoza AA („amiloidoza secundară") este asociată cu o sinteză crescută de *proteină serică SAA* realizată de ficat. Aceasta este o apolipoproteină „de inflamaţie", a cărei producţie este stimulată de diverse citokine, şi care este clivată de către macrofage în mici fragmente (*proteina AA*), ce se depun în ţesuturi. Factorii ce favorizează geneza amiloidozei nu sunt bine cunoscuţi, dar nivelul seric al SAA nu pare a juca un rol semnificativ.

Din punct de vedere clinic, afectarea renală este pe primul plan. Afectările hepatică, splenică şi cardiacă sunt mai rare, adesea latente, iar macroglosia lipseşte. Amiloidoza renală, odată instalată, evoluează destul de rapid spre IRC terminală. Supravieţuirea pacienţilor în HD este redusă, din cauza malnutriţiei, a afectării cardiace şi digestive şi a hipotensiunii arteriale ce favorizează trombozele repetate ale accesului vascular. După transplant renal, amiloidoza AA recidivează pe rinichiul grefat în 20-30% dintre cazuri.

Tratamentul cauzei (de pildă, exereza unor bronşiectazii sau tratamentul imunosupresor al poliartritei reumatoide) permite ameliorarea sau stabilizarea unor manifestări clinice, dar, cu totul excepţional, dispariţia depozitelor amiloide. Tentativele de tratament cu colchicină nu au furnizat rezultate concludente.

Afecţiuni ce se pot complica cu amiloidoză AA

1. **Boli inflamatorii cronice**
   - Poliartrita reumatoidă, mai ales forma juvenilă (40% dintre cazurile de amiloidoză AA)
   - Spondilita ankilozantă (6%)
   - Artrita psoriazică (5%)
   - Altele: boala Behçet, sindromul Reiter, boala Crohn, rectocolita hemoragică
2. **Boli infecţioase cronice**
   - Bronşiectazii
   - Tuberculoză
   - Lepră
   - Osteomielită
   - Mucoviscidoză
3. **Neoplazii**
   - Cancere viscerale (mai ales, renal)
   - Boala Hodgkin

Amiloidoza AL („amiloidoza primitivă") se caracterizează prin depozite tisulare de fragmente de *lanţuri uşoare de Ig* (mai frecvent, de tip *lambda*). Constituentul esenţial al fibrilelor amiloide este regiunea variabilă a acestor lanţuri uşoare. La nivel renal, alături de afectarea glomerulară, manifestată prin SN, afectarea vasculară şi tubulară sunt mai frecvente decât în amiloidoza AA. De asemenea, macroglosia, afectarea cardiacă şi neurologică sunt mai frecvente decât în amiloidoza AA. Diagnosticul de amiloidoză AL este confirmat histologic şi prin evidenţierea unei *paraproteine* serice şi urinare (prezentă în 90% dintre cazuri). În cazurile în care nu se depistează paraproteinemie/urie (10%), se indică biopsie medulară, ce relevă o *proliferare clonală de plasmocite* atipice, care nu depăşeşte însă 5-10%.

Evoluţia este rapid nefavorabilă: jumătate dintre bolnavi decedează în primul an de la diagnostic, majoritatea ca urmare a *insuficienţei cardiace*. Alte complicaţii severe sunt *insuficienţa renală* şi *infecţiile*. Uneori, pacienţii care supravieţuiesc un timp mai îndelungat (fără afectare cardiacă sau hepatică) dezvoltă un *mielom multiplu*.

Tratamentul se bazează pe *chimioterapie* similară celei utilizate în mielom (prednison + melfalan). Acest tratament permite reducerea proteinuriei la 50% dintre pacienţi şi ameliorarea supravieţuirii la cei fără afectare cardiacă. Riscurile sale derivă din toxicitatea medulară a melfalanului. Speranţele cele mai mari sunt legate în prezent de grefa de celule-suşă autologe din sânge periferic, consecutivă chimioterapiei.

Febra familială mediteraneană (maladia periodică) este cea mai frecventă formă de *amiloidoză ereditară*, întâlnită în ţările din estul bazinului mediteranean. Este

cauzată de o mutaţie, cu transmitere *autosomal recesivă*, a genei unei proteine („marenostrina") care joacă rolul unui reglator intranuclear al transcripţiei peptidelor inflamatorii. Clinic, boala debutează în copilărie sau adolescenţă şi se manifestă prin accese, ce survin la intervale neregulate, cu *febră* (până la 40 °C) şi *crize dureroase* intense, care durează 1-4 zile şi dispar apoi spontan, pacienţii fiind asimptomatici între crize. Durerile sunt asociate cu *inflamaţia seroaselor*: pleurită (uneori cu revărsat lichidian), peritonită (ce poate mima un abdomen chirurgical), sinovită (mono- sau poliartrită a articulaţiilor mari, care dispare fără sechele). Uneori, mai pot apărea: pericardită, orhită, mialgii sau erupţii cutanate. Boala se complică, în 30-60% dintre cazuri, cu o *amiloidoză de tip AA*, ce afectează, în special, rinichii şi splina. Tratamentul constă în *colchicină*, 1-2 mg/zi. Colchicina previne crizele şi apariţia amiloidozei, iar la pacienţii cu afectare renală constituită, întârzie evoluţia insuficienţei renale şi a altor complicaţii extrarenale.

Bibliografie

- Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12): 3458-3471
- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337(13): 898-909
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4): 709-727
- Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *UK Myeloma Forum*, 2004; 125: 681-700
- The National Organization for Rare Disorders (NORD). The physician's guide to amyloidosis, 2006

Capitolul 10

Hipertensiunea renovasculară şi nefropatia ischemică

Liviu Segall, Gabriel Veisa,
Paul Gusbeth-Tatomir

10.1. Definiţie

Hipertensiunea renovasculară (HTRV) reprezintă creşterea cronică a presiunii sangvine sistemice determinată de un obstacol pe artera renală principală sau pe una dintre ramurile sale principale (stenoza de arteră renală). Nefropatia ischemică (NI) este o formă de boală cronică de rinichi secundară hipoperfuziei cronice a rinichilor. Cauzele cele mai frecvente de NI sunt stenoza aterosclerotică a arterelor renale (SAAR) şi microembolismul renal cu cristale de colesterol (şi alte forme de ateroembolism). Alte cauze, mai rare, sunt sindromul antifosfolipidic primar, neurofibromatoza şi poliarterita nodoasă.

Prevalenţa HTRV în general într-o populaţie neselecţionată este variabilă, între 1% şi 5%. Prevalenţa SAAR creşte cu *vârsta*, fiind întâlnită la circa 7% dintre indivizii de peste 65 de ani. SAAR se întâlneşte la aproximativ 20% dintre pacienţii cu boală coronariană, 30% dintre cei cu boală aorto-iliacă şi 50% dintre cei cu boală vasculară periferică.

Actualmente se constată o *creştere a prevalenţei NI* în ţările dezvoltate, datorită, pe de o parte, creşterii speranţei de viaţă a populaţiei, şi, pe de altă parte, extinderii folosirii unor proceduri diagnostice moderne, precum angiografia arterelor renale. NI este responsabilă de *10-20% dintre cazurile de boală cronică de rinichi terminală (stadiul 5) la pacienţii de peste 50 de ani*.

10.2. Etiologie

Cele mai frecvente cauze ale stenozei de arteră renală sunt *ateroscleroza* şi *fibrodisplazia arterelor renale*. Cele două forme apar în contexte total diferite, deosebindu-se prin potenţialul evolutiv şi prin răspunsul la tratament.

a) *Stenoza ateromatoasă* este localizată îndeosebi în porţiunea proximală a arterei sau la nivelul ostiumului, fiind secundară progresiei plăcii ateromatoase a peretelui arterial. Prevalenţa SAAR se corelează cu prezenţa altor *factori de risc cardiovascular* (precum *sexul masculin, fumatul, HTA, dislipidemiile şi diabetul zaharat*) şi a *altor localizări ale bolii ateromatoase.*

b) *Stenoza prin displazie fibro-musculară* se datorează unei boli vasculare neateroscleroticе şi neinflamatorii rare care afectează mai ales arterele de calibru mic şi mijlociu, cel mai frecvent arterele renale şi carotide, la femeile tinere, de rasă albă. Din punct de vedere anatomo-patologic, în funcţie de localizarea predominantă a displaziei în peretele arterial, se definesc trei tipuri de fibrodisplazie: intimală, medială (60%) şi periadventicială.

În displazia mediei, zonele de stenoză alternează cu dilataţii anevrismale (aspect de „colier de perle" la angiografie). Leziunile se pot complica cu disecţia mediei sau cu anevrisme şi în aproximativ un sfert dintre cazuri leziunile pot fi bilaterale. *Alte cauze* (rarisime) de stenoză de arteră renală sunt: boala Takayashu, coarctaţia de aortă, stenoza vasculară postradică şi traumatismele abdominale.

10.3. Fiziopatologie

Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Prezenţa stenozei de arteră renală determină creşterea secreţiei de renină, menţinând astfel filtrarea glomerulară prin efectul vasoconstrictor pe arteriola eferentă al angiotensinei II. Pe de altă parte, angiotensina II creşte reabsorbţia tubulară de sodiu, favorizând retenţia sodată. Hipereninismul determină astfel un *efect sistemic* prin vasoconstricţie arterială periferică şi prin retenţia hidrosodată.

Conceptul de HTRV este derivat din studiile experimentale pe animale şi în particular din cele efectuate de Goldblatt. Acesta a demonstrat în anul 1934 că stenoza experimentală a arterei renale determină HTA prelungită, dar potenţial reversibilă după corectarea stenozei. Goldblatt a realizat modele experimentale în mai multe variante, corespunzând mai multor situaţii:

- pensarea unilaterală a arterei renale, celălalt rinichi fiind expus la HTA (doi rinichi, o pensare);
- pensarea ambelor artere renale (doi rinichi, două pensări);
- pensarea unei artere renale şi ablaţia celuilalt rinichi (un rinichi, o pensare).

a) *Modelul doi rinichi şi o pensare* se apropie cel mai mult de hipertensiunea renovasculară unilaterală. Evoluţia sa are loc în trei faze:

- faza iniţială a HTA este în raport direct cu activarea importantă a SRAA. Rinichiul aflat în aval de stenoză suferă efectele secreţiei de renină şi angiotensină II, cu o

diminuare a secreţiei de sodiu. Din contra, rinichiul sănătos percepe consecinţele acestui fenomen şi tinde să le compenseze prin oprirea sintezei şi secreţiei de renină şi creşterea natriurezei. În această primă fază, HTA este dependentă de hipersecreţia de renină, fiind sensibilă la blocarea SRAA obţinută prin îndepărtarea pensei, nefrectomie, prin administrarea de IECA sau a unui antagonist al receptorilor angiotensinei II;

- în cursul celei de-a doua faze, HTA şi scăderea perfuziei renale persistă, dar nivelul reninei şi angiotensinei II are tendinţa să se diminueze. HTA rămâne totuşi dependentă de renină; nivelul de activare al sistemului scade, dar rămâne anormal de înalt şi neadaptat nivelului presiunii arteriale sistemice. Un alt mecanism care intervine în acest stadiu este retenţia hidrosodată prin rinichiul nepensat, din cauza concentraţiei crescute a reninei;
- a treia fază este caracterizată printr-un SRAA normal sau inhibat şi prin modificări structurale importante ale peretelui arterelor şi ale rinichiului sănătos, unde se dezvoltă leziuni de nefroangioscleroză care pot genera ele însele HTA. În acest stadiu, doar îndepărtarea pensei şi nefrectomia celuilalt rinichi poate normaliza presiunea arterială.

b) *Modelele un rinichi-o pensă şi doi rinichi-două pense*

În aceste două modele, HTA este volum-dependentă: hipersecreţia de renină determinată de stenoză antrenează o creştere a concentraţiei de angiotensină II şi de aldosteron, care conduce la creşterea reabsorbţiei sodate. Se observă de asemenea o creştere progresivă a presiunii sistemice, până ce presiunea de perfuzie în aval de pensare ajunge la valoarea iniţială. În acest stadiu, retenţia hidrosodată este maximă datorită scăderii presiunii de perfuzie şi activării secreţiei de renină. În aceste modele, îndepărtarea penselor scade presiunea arterială proporţional cu importanţa natriurezei pe care a provocat-o.

Nefropatia ischemică presupune existenţa unei *SAAR critice (obstrucţia > 50% din lumen), bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic funcţional sau anatomic*. Aceste stenoze pot induce insuficienţă renală prin mai multe *mecanisme*:

- *hipoxia renală*, în special la nivelul medularei. Uneori, circulaţia colaterală poate menţine viabilitatea renală, fapt demonstrat de recuperarea funcţiei renale după revascularizarea unui rinichi cu ocluzie completă, veche, a arterei renale;
- *ischemia tubulară* secundară *vasoconstricţiei arteriolei eferente*, ca rezultat al activării compensatorii a *sistemului renină-angiotensină-aldosteron* (SRAA). Această ischemie conduce la leziuni tubulointerstiţiale şi fibroză;
- *inflamaţia postischemică*. Hipoperfuzia poate induce apoptoza celulelor epiteliale, eliberarea de citokine şi activarea fibrozei interstiţiale;
- *nefroangioscleroza hipertensivă* este consecinţa vasculară a HTA (la care contribuie şi alţi factori, precum îmbătrânirea sau diabetul zaharat).

10.4. Diagnostic

A. *Suspiciunea clinică*

Incidenţa redusă a HTRV nu justifică cercetarea sistematică a unei stenoze de arteră renală la toţi pacienţii hipertensivi. Investigaţia este rezervată la pacienţii având un risc crescut de stenoză: subiecţii în vârstă de peste 50 de ani sau femei sub 35 de ani, cu HTA refractară la triterapie, HTA accelerată, sau malignă, sau HTA care apare la un pacient polivascular şi fumător. Evocatoare pentru o stenoză *unilaterală* de arteră renală este asocierea unei HTA cu un suflu subcostal sau paraombilical, cu hipokaliemie şi/sau o asimetrie a taliei rinichilor.

Din contra, asocierea HTA severe cu edem pulmonar repetat sau cu insuficienţă renală, produsă sau accentuată de tratamentul cu IECA este evocatoare pentru stenoza bilaterală a arterelor renale sau o stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

Principalele elemente clinice sugestive pentru diagnosticul de nefropatie ischemică sunt prezenţa unei insuficienţe renale la un pacient vârstnic, hipertensiv, asociată cu:

- alţi factori de risc cardiovascular: fumat, dislipidemie, diabet;
- alte manifestări clinice de ateroscleroză: cardiopatie ischemică, boală cerebro-vasculară sau boală vasculară periferică;
- episoade recurente de edem pulmonar acut;
- rinichi asimetrici ca dimensiuni, proteinurie minimă sau absentă;
- agravarea insuficienţei renale sub tratament antihipertensiv (în special cu IECA);
- apariţia sau agravarea insuficienţei renale după cateterism arterial.

B. *Evoluţia clinică*

Stenozele ateromatoase de arteră renală evoluează de regulă lent, asemănător cu boala aterosclerotică în alte teritorii arteriale (coronare, carotide, artere ale membrelor inferioare), determinând manifestări clinice după mai mulţi ani de evoluţie. Evoluţia stenozei se face spre agravare şi apoi spre tromboză. Riscul de evolutivitate este mai important în cazul leziunilor severe, dar există şi factori proprii de evoluţie a plăcii de aterom, ca şi factori genetici încă puţin cunoscuţi. S-a constatat că aproximativ 15% dintre pacienţii cu SAAR moderată progresează într-un an către SAAR semnificativă, iar dintre aceştia, 10% dezvoltă ocluzia completă (tromboză) a unei artere renale într-un interval de 2 ani. Aproape o treime dintre pacienţii cu NI şi boală cronică de rinichi moderată (RFG în jur de 40 ml/min) ajung în mai puţin de 5 ani la IRC terminală.

Clinic, evoluţia stenozei de arteră renală determină agravarea hipertensiunii arteriale, apariţia sau accentuarea insuficienţei renale cu atrofia parenchimului renal restant. Stenoza renală bilaterală poate determina insuficienţă cardiacă cu edem pulmonar recidivant, reprezentând un factor de risc pentru mortalitatea cardiovasculară.

De asemenea, prezenţa NI *sporeşte riscul cardiovascular* al pacienţilor. Rata de supravieţuire la 5 ani a pacienţilor cu NI este cu aproape 25% mai mică decât a

indivizilor de aceeaşi vârstă din populaţia generală. Dintre pacienţii cu NI şi IRC terminală la care s-a iniţiat dializă cronică, aproape jumătate vor deceda în următorii 2 ani. Asocierea infarctului miocardic sau a insuficienţei cardiace congestive reduce încă şi mai dramatic durata medie de supravieţuire a acestor pacienţi.

Boala renală ateroembolică. Microembolismul cu cristale de colesterol, provenite de la nivelul plăcilor de aterom aortice sau renale, reprezintă o cauză frecventă, adesea neglijată, de insuficienţă renală. Se poate prezenta sub formă acută sau subacută, de obicei după cateterisme vasculare, sau sub formă cronică, indolentă. A doua formă se caracterizează prin insuficienţă renală progresivă la pacienţi vechi hipertensivi, cu ateromatoză aortică severă sau cu anevrism de aortă. Modificările histologice intrarenale cuprind grade variabile de atrofie glomerulară şi glomeruloscleroză, atrofie tubulară şi inflamaţie şi fibroză interstiţială, alterări vasculare şi cristale de colesterol în glomeruli şi arteriole.

C. *Teste funcţionale*

Determinarea *activităţii reninei plasmatice* (cu sau fără activare cu IECA) şi *nefroscintigrafia după administrare de IECA* (captopril sau enalapril) – metode ce pot fi utile în diagnosticul unei SAR unilaterale şi la pacienţi cu funcţie renală normală – sunt lipsite de acurateţe la indivizii cu SAR bilaterală, cu nefropatie ischemică, cu alte nefropatii parenchimatoase sau obstructive sau care se află sub tratament cu medicamente ce inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Din aceste motive, astfel de teste funcţionale au o *valoare redusă* pentru diagnosticul NI, fiind practic abandonate astăzi.

D. *Metode imagistice*

Ecografia-duplex a arterelor renale (în mod B şi Doppler) s-a afirmat în ultimii ani ca un instrument deosebit de util în evaluarea pacienţilor cu SAAR. Este neinvazivă, relativ ieftină şi are o sensibilitate şi o specificitate înalte. Creşterea vitezei sistolice maxime în arterele renale > 180 cm/s şi un raport al vitezelor sistolice renală/aortică > 3,5 sunt foarte sugestive pentru SAR. Un gradient translezional de presiune sistolică > 15% poate constitui o indicaţie pentru angioplastie. Eco-duplex are, de asemenea, valoare predictivă pentru succesul angioplastiei renale; astfel, dacă indicele de rezistivitate în circulaţia intrarenală este mai mare de 0,80, la 97% dintre pacienţi, TA nu va scădea după angioplastie, iar la 80% dintre subiecţi, funcţia renală nu se va ameliora. Totuşi, eco-duplex prezintă şi limite importante: este laborioasă, consumatoare de timp, presupune un investigator experimentat şi este dificil de interpretat la pacienţii obezi sau cu meteorism intestinal.

Angiografia renală prin tomografie computerizată spirală prezintă o bună sensibilitate şi specificitate pentru diagnosticul SAAR, însă are dezavantajul *nefrotoxicităţii* potenţiale a substanţei de contrast iodate. De aceea este *de evitat la pacienţii cu IRC semnificativă.*

Angiografia prin rezonanţă magnetică nucleară (*RMN*), folosind *gadoliniu* ca substanţă de contrast, are o sensibilitate şi o specificitate înalte, este neinvazivă şi

potenţial non-nefrotoxică (date recente susţin însă un rol nefrotoxic al gadoliniumului). Inconvenientele sale sunt: necesitatea menţinerii apneei de către pacient în timpul examinării şi alterarea rezultatelor în cazul prezenţei unor corpi metalici intracorporeali (stenturi, clipuri vasculare, cardiostimulatoare, schije metalice intraoculare).

Angiografia renală convenţională, cu substanţă de contrast rămâne „standardul de aur" în diagnosticul calitativ şi cantitativ al stenozei de arteră renală, deşi comportă două riscuri importante: nefrotoxicitatea substanţei de contrast şi ateroembolismul renal. Angiografia renală nu trebuie să înlocuiască investigaţiile non-invazive premergătoare; totuşi, ea este adesea realizată de primă intenţie, cu ocazia explorării angiografice a altor teritorii (coronare, aortă, membre inferioare). Prelucrarea digitalică poate îmbunătăţi considerabil calitatea imaginii angiografice. La pacienţii cu insuficienţă renală semnificativă, profilaxia nefrotoxicităţii substanţelor de contrast iodate este obligatorie (vezi capitolul „Insuficienţa renală acută").

10.5. Tratament

Tratamentul SAAR şi al NI are ca *obiective* (1) *controlul TA*, (2) *menţinerea funcţiei renale* şi (3) *evitarea efectelor adverse şi a complicaţiilor iatrogene*. Tratamentul poate fi medicamentos (conservator) sau de revascularizare.

10.5.1. *Tratamentul medicamentos*

Pacienţii cu SAAR şi NI necesită, de cele mai multe ori, medicaţie antihipertensivă şi cardioprotectoare multiplă. Multe dintre medicamentele utilizate pentru profilaxia accidentelor vasculare cerebrale sau coronariene sunt probabil benefice şi în planul prevenirii progresiei bolii renale.

Medicamentele antihipertensive cele mai indicate sunt inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi diureticele. Introducerea *inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei II* (*IECA*), alături de alte medicamente antihipertensive, a făcut posibil controlul satisfăcător al HTA la 80-95% dintre pacienţii cu SAAR. Deşi IECA se asociază cu riscul agravării insuficienţei renale la aceşti pacienţi, s-a demonstrat recent că acest risc este minor (doar 2-6% dintre pacienţi dezvoltă o insuficienţă renală acută semnificativă care să necesite oprirea administrării medicamentului) şi tranzitoriu (la majoritatea pacienţilor funcţia renală se stabilizează sau chiar se ameliorează după două luni de tratament). Totuşi, după iniţierea sau creşterea posologiei IECA la pacienţii cu NI/SAAR, supravegherea creatininemiei şi a kaliemiei este obligatorie. Cu toate că rolul IECA în prevenirea progresiei insuficienţei renale este încă incert, beneficiul acestei clase de medicamente asupra reducerii mortalităţii cardiovasculare la pacienţii cu NI a fost clar demonstrat. În plus faţă de administrarea IECA, sunt, de regulă, necesare multiple antihipertensive în doze mari pentru a obţine

controlul tensional adecvat. Diureticul potenţează acţiunea IECA, însă în anumite condiţii (SAAR severă bilaterală asociată cu deshidratare), poate contribui la precipitarea IRA.

Având în vedere efectele cert favorabile ale *inhibitorilor HMG-CoA reductazei* (*statine*) asupra bolii coronariene, ca şi unele rezultate bune raportate în prevenirea progresiei bolilor renale cronice, se presupune că aceşti agenţi ar putea fi utili şi la pacienţii cu SAAR/NI, deşi acest fapt nu a fost încă formal demonstrat.

Utilizarea *medicaţiei antiagregante plachetare* este considerată obligatorie în SAAR şi nefropatia ischemică, deşi efectul asupra progresiei bolii cronice de rinichi nu a fost demonstrat cu certitudine.

10.5.2. *Tratamentul de revascularizare renală*

10.5.2.1. *Indicaţiile revascularizaţiei renale în SAAR/NI*

În general, revascularizaţia renală este indicată în prezenţa unei *SAAR severe* (peste 50%), *hemodinamic semnificative* (cu gradient translezional de presiune sistolică > 15%), asociate cu:

- *HTA dificil de controlat prin medicaţie, refractară, accelerată sau malignă;*
- *progresia stenozei sau a insuficienţei renale sub tratament medicamentos;*
- *episoade recurente de edem pulmonar acut sau angină instabilă.*

10.5.2.2. *Criterii predictive pentru succesul sau eşecul revascularizaţiei*

Succesul revascularizaţiei este definit, de regulă, ca *reducerea creatininemiei cu > 20% faţă de nivelul iniţial*, în timp ce creşterea acesteia cu < 20% este considerată drept eşec, iar rezultatele intermediare sunt interpretate variabil (insucces sau, dimpotrivă, „stabilizarea" funcţiei renale?). Reuşita sau nereuşita unei intervenţii de revascularizaţie renală este, de cele mai multe ori, dificil de anticipat. Indicaţia unei astfel de intervenţii trebuie să ţină seama de *raportul risc/beneficiu estimat*. De multe ori, beneficiul este însă discutabil (vezi mai jos).

Anumite criterii sunt considerate ca *predictive pentru succesul revascularizării*:

- aspectul angiografic normal al arteriolelor poststenotice;
- intervenţie apreciată ca posibil bilaterală;
- dimensiuni renale > 8 cm;
- rinichi funcţional la nefroscintigramă;
- biopsie renală arătând o bună prezervare a glomerulilor şi a tubilor şi arterioscleroză minimă;
- IRC instalată brusc, recent.

Dimpotrivă, se consideră că revascularizarea este foarte probabil sortită eşecului în următoarele situaţii (majoritare în practica medicală la aceşti pacienţi):

- IRC avansată, cu creatinină > 3-4 mg/dl;
- IRC de lungă durată;
- alte cauze potenţiale de IRC (diabet, amiloidoză etc.);
- dimensiuni renale < 8 cm;
- rinichi nefuncţional la nefroscintigramă;
- indice de rezistivitate intrarenal > 0,80 la eco-duplex;
- leziuni ischemice renale severe (scleroză) la examenul histologic;
- insuficienţă cardiacă sau boală aterosclerotică sistemică extensivă.

În astfel de cazuri, tratamentul medicamentos intensiv, conservator, este de preferat revascularizării.

10.5.2.3. *Metode de revascularizaţie*

A. *Angioplastia renală transluminală percutanată (ARTP)*

Este metoda de revascularizare cel mai frecvent folosită. Intervenţia comportă o serie de riscuri redutabile: hematom la locul de puncţie, disecţia arterei renale (1-3%), embolism colesterolic sistemic (1-8%), ocluzie de arteră renală, urmată de infarct renal şi insuficienţă renală acută, uneori ireversibilă (1,5%).

Utilizarea ARTP cu balonaş, fără protezare vasculară, este grevată de o rată crescută a stenozelor reziduale. Ca urmare a introducerii în practica curentă a *endoprotezelor vasculare* (*stent*), rata de succes tehnic a ARTP a ajuns la peste 90%. Practic, în prezent, angioplastia arterelor renale este indicată exclusiv cu stentare, rata restenozelor după angioplastia simplă fiind extrem de ridicată.

Neoproliferarea intimală secundară angioplastiei cu stentare este însoţită de o incidenţă ridicată a *restenozelor* (10-40%). De aceea, post-ARTP se indică administrarea de *antiagregante plachetare* (precum aspirina sau clopidogrelul), dar dozele cele mai eficace, combinaţia cea mai bună şi durata optimă a terapiei nu sunt clar stabilite. Utilizarea de stent-uri impregnate cu *agenţi antiproliferativi* (ca sirolimus) ar putea reduce riscul restenozării.

Efectul angioplastiei renale asupra controlului TA este destul de modest: HTA renovasculară se ameliorează în cel mult jumătate şi dispare complet în maximum 20% dintre cazuri. Din acest punct de vedere, nu este clar dacă angioplastia are vreun avantaj faţă de tratamentul medicamentos antihipertensiv. Această relativă „ineficacitate" a angioplastiei se explică prin persistenţa componentei renoparenchimatoase a HTA la pacienţii cu leziuni renale importante de NI şi/sau de nefroangioscleroză, nefropatie diabetică ori alte nefropatii.

Efectul angioplastiei renale asupra funcţiei renale este, din păcate, la fel de modest: studiile au arătat că, după angioplastie, RFG se ameliorează la cel mult jumătate dintre pacienţi. Se pare că beneficiul angioplastiei este maxim la pacienţii cu deteriorarea

bruscă, recentă, a funcţiei renale. De asemenea, s-a arătat că angioplastia precoce, la cazurile fără insuficienţă renală, poate preveni atât progresia NI, cât şi riscul evenimentelor şi mortalităţii cardiovasculare. Totuşi, studiile controlate nu au demonstrat nici un avantaj semnificativ al angioplastiei renale în comparaţie cu tratamentul medicamentos, asupra prezervării funcţiei renale.

B. *Revascularizaţia chirurgicală*

Procedeele chirurgicale cuprind: endarterectomia, pontajul aorto-renal şi pontajul extraanatomic (din ramuri ale arterelor celiacă sau mezenterică). În comparaţie cu angioplastia, revascularizarea chirurgicală este de circa 10 ori mai *costisitoare* şi comportă *riscuri* imediate mai mari (hemoragii, infecţii, infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, ateroembolism, insuficienţă renală acută, deces în 1-6% din cazuri). În plus, chirurgia *nu şi-a demonstrat superioritatea* din punctul de vedere al controlului TA şi al ameliorării funcţiei renale şi se asociază cu un risc mai mare de mortalitate, atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung. Pe plan mondial, rolul chirurgiei s-a redus dramatic odată cu îmbunătăţirea tehnicilor de angioplastie. Actualmente se consideră că revascularizarea chirurgicală renală ar trebui rezervată doar pacienţilor cu SAR la care se asociază *anevrism de aortă cu indicaţie operatorie, leziuni stenotice renale complexe, inaccesibile angioplastiei* sau *în cazul eşecului angioplastiei*.

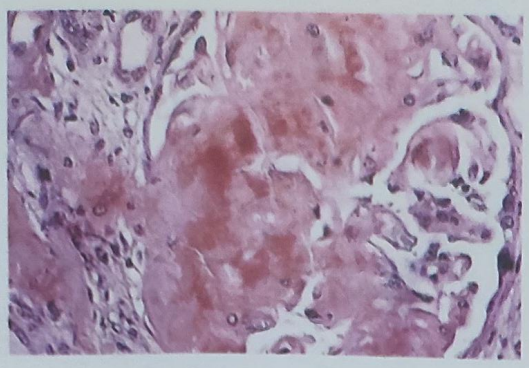
Revascularizarea unui rinichi cu artera renală complet obstruată poate fi tentată atunci când se presupune că rinichiul respectiv este încă funcţional (datorită unei circulaţii colaterale satisfăcătoare). Decizia poate fi luată în considerare, dacă unul sau mai multe dintre criteriile de mai jos sunt prezente:

- vizualizarea căilor urinare la urografia i.v. sau la faza tardivă a arteriografiei renale;
- rinichi cu axul lung > 8-9 cm;
- prezenţa de glomeruli intacţi la examenul histologic renal.

În concluzie, tratamentul SAAR-nefropatiei ischemice este, pentru majoritatea pacienţilor, medicamentos, de obicei, datorită prezentării tardive, când consecinţele ischemice asupra rinichilor sunt ireversibile. La aceşti pacienţi, atât angioplastia renală, cât şi tratamentul chirurgical nu reuşesc nici ameliorarea insuficienţei renale, nici a hipertensiunii arteriale. Procedurile de revascularizaţie renală (angioplastie sau, mai rar, *by-pass*) aduc beneficii doar în cazuri selecţionate. La majoritatea cazurilor însă este necesar un tratament intensiv, cuprinzând multiple antihipertensive (incluzând IECA, administrat cu prudenţă), statine, antiagregante plachetare. Supravegherea clinică cardiovasculară şi tratamentul intensiv sunt necesare şi după iniţierea dializei, aceşti pacienţi având un risc cardiovascular deosebit de ridicat.

Bibliografie

- Gusbeth-Tatomir P, Mardare NG, Covic A. Stenoza aterosclerotică a arterelor renale (nefropatia ischemică) : dileme clinice şi terapeutice. *Medicina Internă* 2005, vol. II, 2 : 25-32.
- Lewis J, Greco B. Atheromatous Renovascular Disease. In Johnson RJ, Feehally J (eds.). Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed). Mosby, Edinburg, 2003
- Wilcox CS. Tisher CC (eds). Handbook of Nephrology & Hypertension (5th ed). Lippincott, Philadelphia 2005

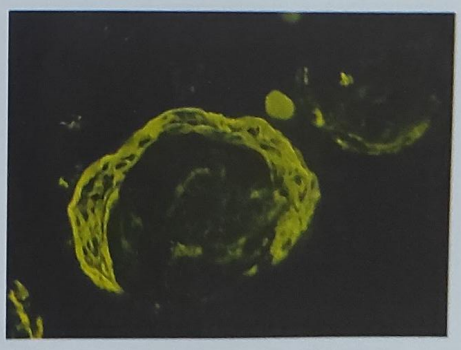


1. Amiloidoză glomerulară
(roşu Congo)

2. Amiloidoză renală. Birefringenţă
caracteristică galben-verde
(roşu Congo, lumină polarizată)

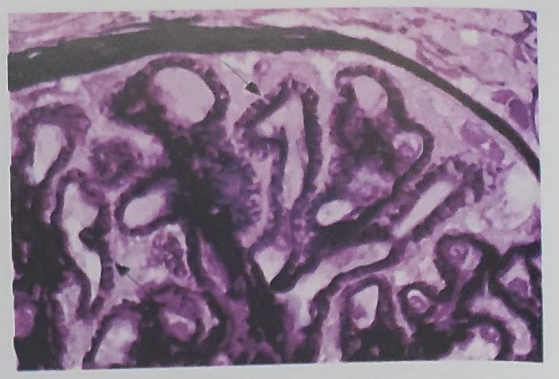
3. Sindrom Goodpasture.
Ruptura focală a MBG (ME)

4. Sindrom Goodpasture.
Depozite de IgG difuze, liniare,
de-a lungul MBG (IF indirectă)

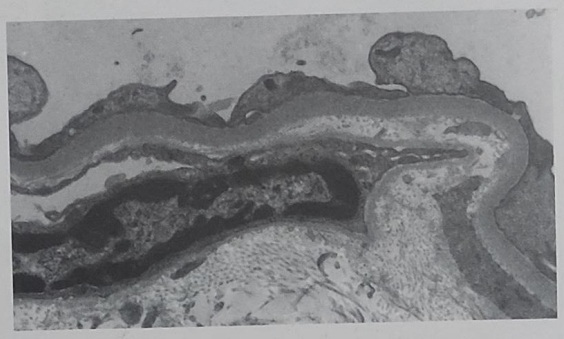


5. Crescent circumferenţial
(IF indirectă cu Ig antifibrină)

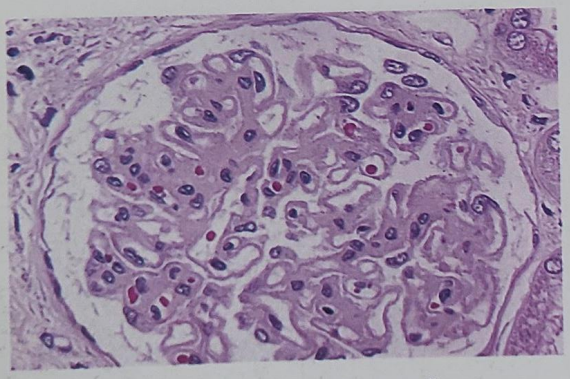
6. Amiloidoză. Fibrile neramificate, cu diametrul de 7-10 nm (ME)



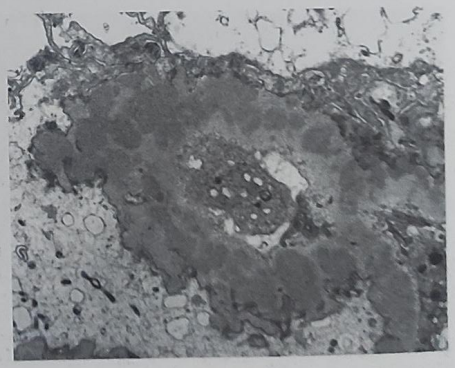
7. Nefropatie membranoasă. Prelungiri (*spikes*) perpendiculare pe versantul extern al MBG (colorație argentică)



8. Glomerulopatie cu leziuni minime. Fuziunea pedicelelor (ME)

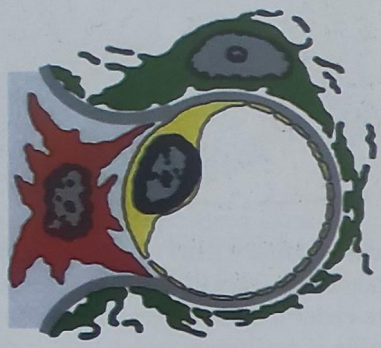


9. Nefropatie membranoasă. Îngroşarea uniformă a capilarelor glomerulare (HE, × 400)

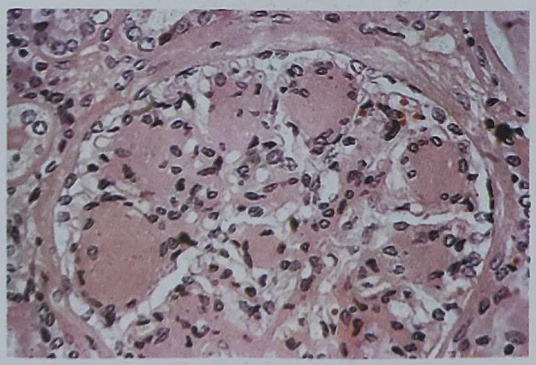


10. Nefropatie membranoasă. Îngroşarea MBG, cu numeroase complexe imune intramembranoase (stadiile II-III) (ME)

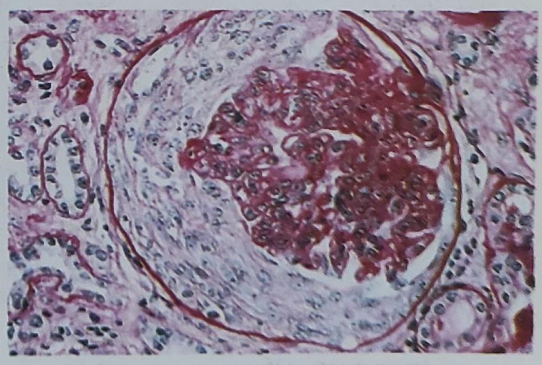
11. Nefropatie membranoasă (desen)



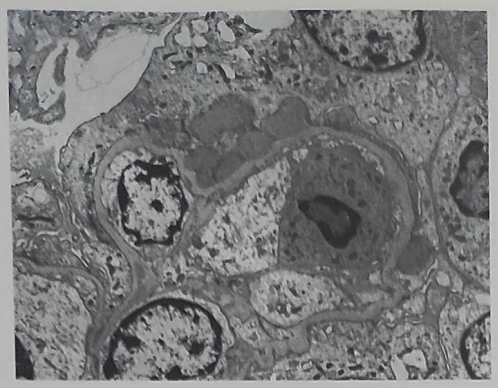
12. Glomerulopatie cu leziuni minime (desen). Fuziunea pedicelelor



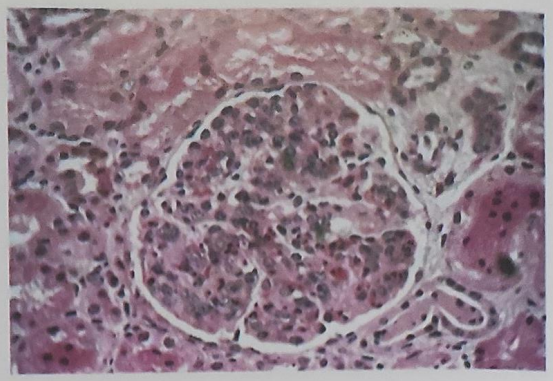
13. Glomeruloscleroză diabetică nodulară (Kimmelstiel-Wilson)



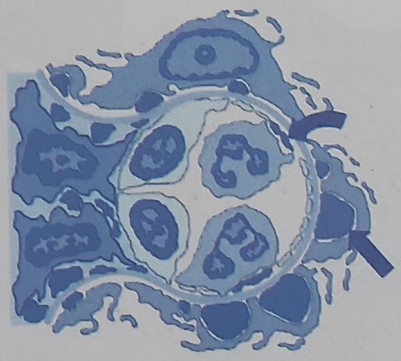
14. GN crescentică. Glomerul comprimat de un crescent circumferențial (PAS)



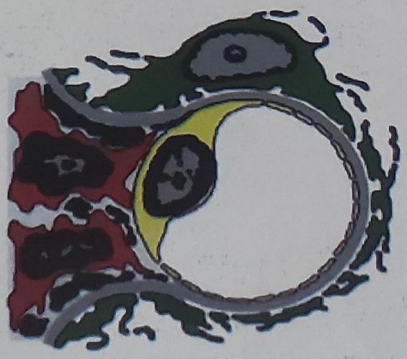
15. GN acută poststreptococică.
Depozite imune mari subepiteliale
(*humps*) (ME)



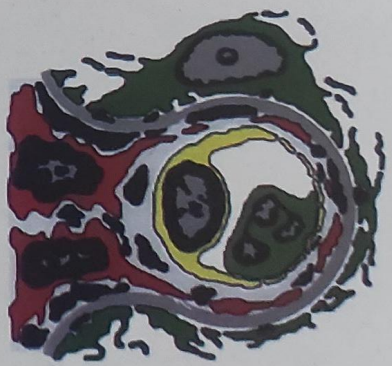
16. GN acută poststreptococică.
Leziuni proliferative mezangiale şi infiltrat
cu neutrofile. Accentuarea lobulaţiei glomerulare



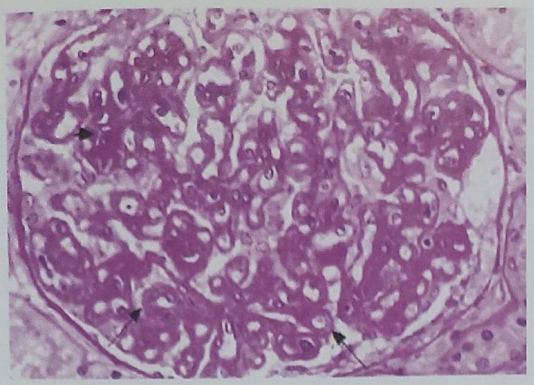
17. GN acută poststreptococică (desen).
Depozite dense nodulare mari (*humps*) (săgeata dreaptă),
depozite subendoteliale (săgeata curbă) şi depozite mezangiale.
Hipercelularitate endocapilară, determinată de infiltrat inflamator
cu neutrofile şi proliferare endotelială şi mezangială



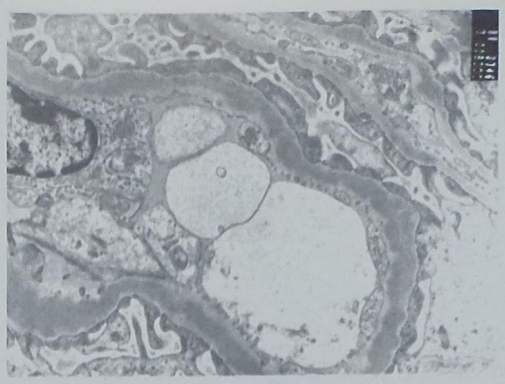
18. GN mezangială (nefropatie cu IgA)
(desen)



19. GN membrano-proliferativă de tip I
(desen)

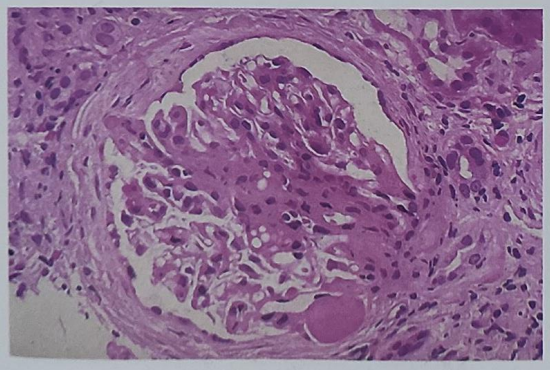


20. Hipercelularitate endocapilară severă şi îngroşarea difuză a MBG

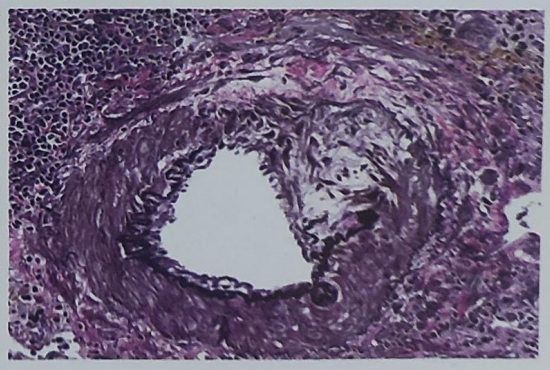


21. GN membrano-proliferativă de tip II. Depozite electron-dense „în bandă" în interiorul MBG (ME)

22. GN membrano-proliferativă de tip II (desen)

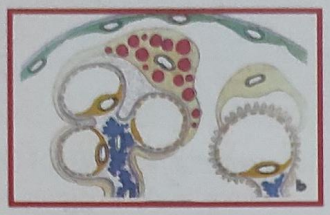


23. Hialinoză în zona centrală a glomerulului

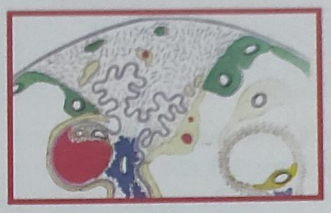


24. Granulomatoză Wegener. Arteriolă. Ruptura focală a limitantei elastice interne şi înlocuirea structurii peretelui vascular cu ţesut conjunctiv (colorație van Gieson)

Stadiul I – ştergerea pedicelelor, celule podocitare hipertrofiate, cu numeroase vacuole

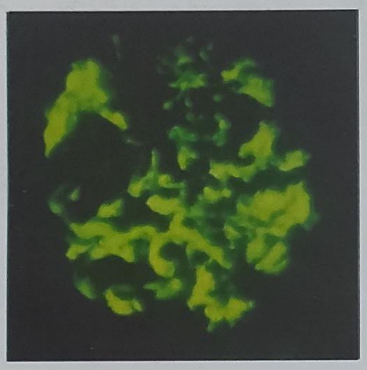


Stadiul II – podocitul se detaşează de MGB şi sintetizează o matrice care formează un halou subpodocitar

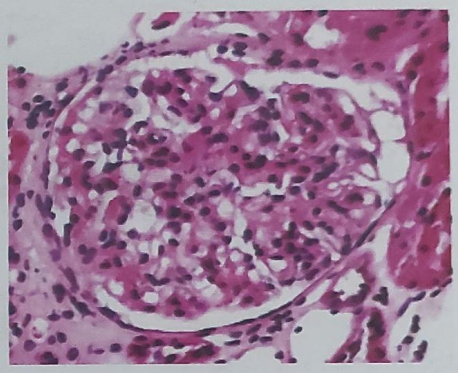


Stadiul III – sinechie scleroasă între MGB şi capsula Bowman denudată. Hialinoza capilară

25. GSFS (reprezentare schematică)

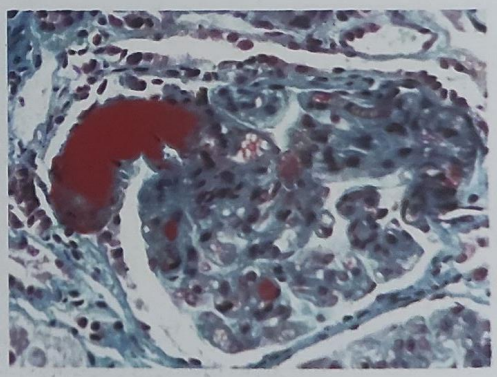


26. Nefropatie cu IgA.
Depozite mezangiale de IgA în IF

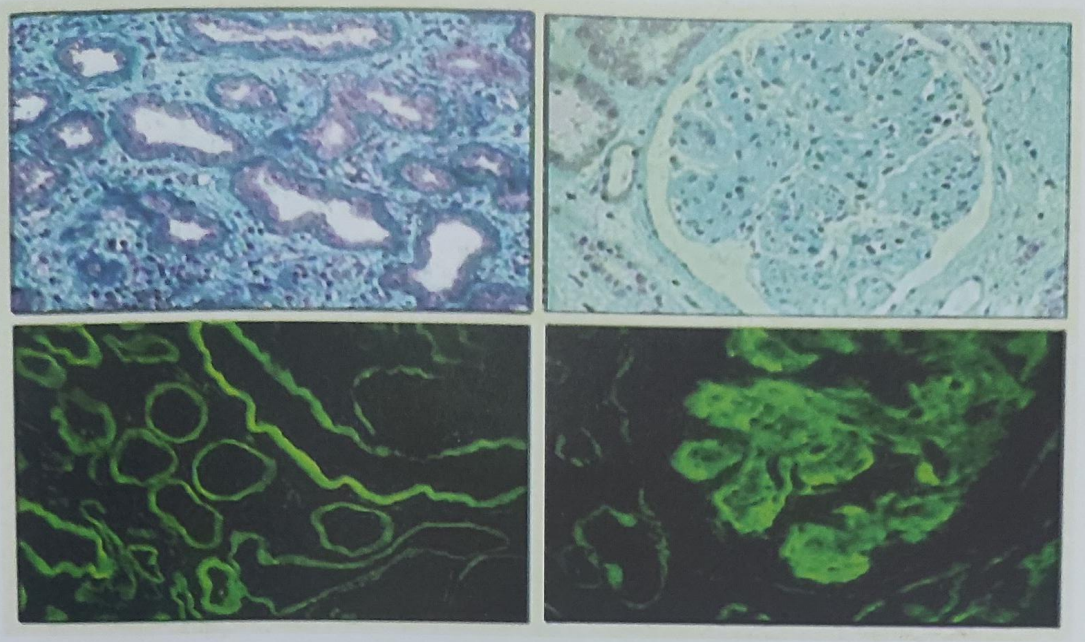


27. Nefropatie cu IgA.
Expansiune globală marcată a matricei mezangiale şi uşoară creştere a celularităţii mezangiale (HE, × 400)

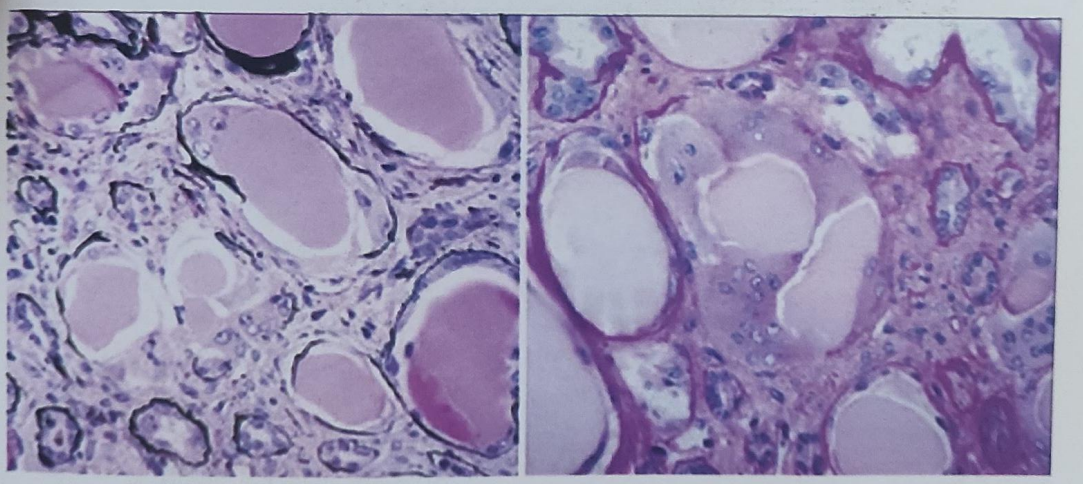
28. Microangiopatie trombotică.
Frotiu sangvin, evidenţiind numeroase schizocite (fragmente de eritrocite)



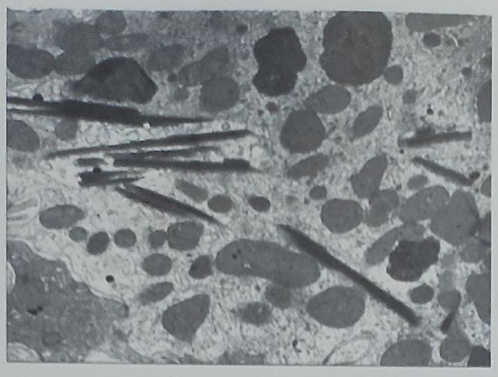
29. Microangiopatie trombotică.
Trombi plachetari în lumenele capilarelor glomerulare (în roşu). Arteriolă obstruată de un trombus voluminos (în stânga) (× 1.000)



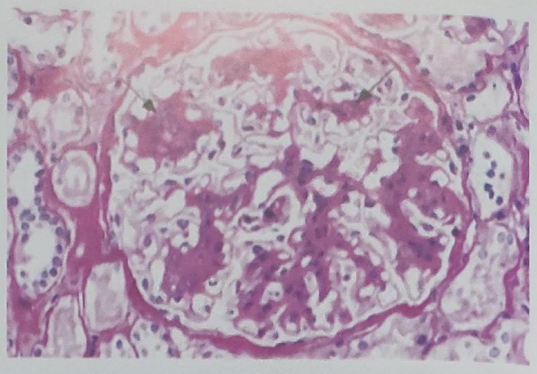
30. Boala depozitelor de lanţuri uşoare de Ig.
Îngroşarea severă a MB tubulare şi fibroză interstiţială marcată (stânga sus).
Glomeruloscleroză nodulară (dreapta sus). Depozite de lanţuri uşoare kappa,
evidenţiate prin IF, în MB tubulară (stânga jos) şi în nodulii glomerulari (dreapta jos)



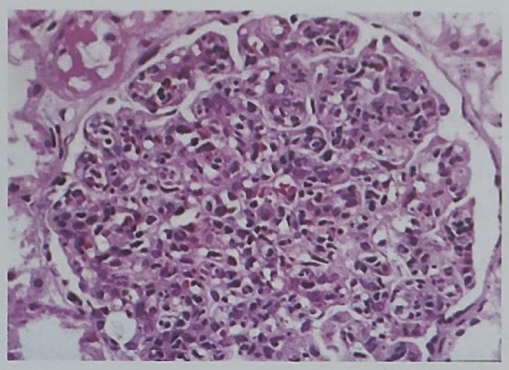
31. Mielom multiplu. Tubulopatie mielomatoasă. În stânga, cilindri mielomatoşi
în lumenele tubulare şi rupturi focale ale MB tubulare (coloraţie Jones).
În dreapta, cilindri înconjuraţi de o reacţie inflamatorie cu celule-gigant
şi distrucţia aproape totală a MB tubulare (PAS)



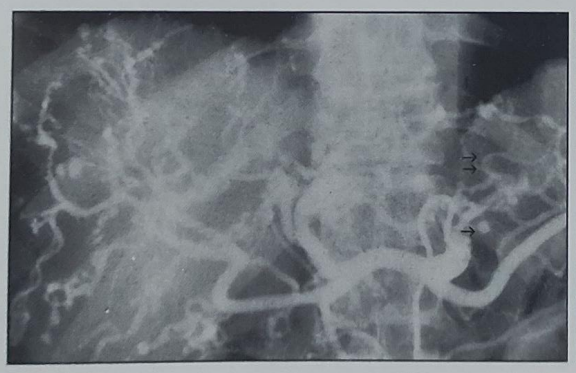
32. Mielom multiplu. Tubulopatie proximală (sindrom Fanconi). Cristale de lanţuri uşoare în celulele epiteliale tubulare (ME)



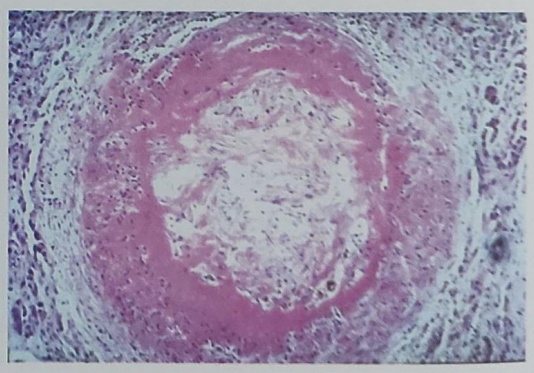
33. Nefropatie lupică cu proliferare celulară mezangială (clasa II)



34. Nefropatie lupică proliferativă difuză (clasa IV). Hipercelularitate glomerulară globală



35. Poliarterită nodoasă. Angiografie hepatică. Pseudoanevrisme multiple



36. Poliarterită nodoasă. Necroză fibrinoidă (material eozinofil) în intima şi media unei arteriole musculare, al cărei lumen este obstruat de un ţesut de granulaţie

Capitolul 11

Nefropatiile interstiţiale

Irina Mititiuc, Laura Florea, Maria Covic

În nefropatiile interstiţiale există afectare predominantă a ţesutului interstiţial şi a tubilor subiacenţi. Ţinând cont de faptul că interstiţiul reprezintă 15% şi tubii renali 65% din volumul renal, se poate aprecia importanţa nefropatiilor interstiţiale printre suferinţele renale cu risc de progresie spre insuficienţă renală cronică.

Caracteristicile afectării renale interstiţiale, care permit de altfel şi diagnosticul diferenţial cu glomerulonefritele, sunt:

- absenţa proteinuriei semnificative şi a hipoproteinemiei;
- absenţa HTA severe;
- absenţa edemelor;
- prezenţa piuriei sterile şi a cilindrilor leucocitari;
- poliurie, nicturie;
- alte disfuncţii tubulare asociate: acidoză tubulară, pierdere de sare, osteomalacie determinată de ineficienţa vitaminei D.

11.1. Etiologie

Etiologia afectării interstiţiale acute şi cronice este diversă:

- obstrucţie şi uropatii malformative (reflux vezicoureteral);
- infecţii: pielonefritele bacteriene, leptospiroza, infecţii virale, infecţii parazitare;
- toxic-medicamentoase: AINS, analgezice, litiu, ciclosporina, ierburi chinezeşti, plumb;
- nefropatia balcanică (toxine miceliene);
- metabolice: gută, hipercalcemie, hipokaliemie, hiperoxaluria;
- hematologice: amiloidoza, mielomul multiplu, alte paraproteinemii, drepanocitoza;
- imunitare: sindrom Sjögren, vasculite sistemice, lupus eritematos sistemic, boala Goodpasture, sarcoidoză;
- ereditare: boala Wilson, cistinoza, hiperoxaluria;
- polichistoze cu afectare perichistică.

11.2. Diagnostic

Examinarea urinii (cu bandeleta urinară, microscopică, biochimică) obiectivează, de regulă, prezenţa leucocituriei şi a cilindrilor leucocitari, absenţa proteinuriei glomerulare şi a hematuriei. Prin această evaluare se poate obţine o importantă sugestie de diagnostic diferenţial între nefropatia interstiţială *acută* (căruia îi este caracteristic sedimentul urinar activ) şi cea *cronică* (caracterizat de sedimentul urinar inactiv).

Sedimentul urinar activ conţine:

- leucocite numeroase (PMN, mononucleate);
- cilindri leucocitari (atestă originea renală a leucocituriei);
- pielonefrită acută;
- (±) bacteriurie.

Sedimentul urinar inactiv (morfopatologic – fibroză interstiţială şi atrofie tubulară):

- leucociturie şi cilindrurie discrete.

În ceea ce priveşte proteinuria există noţiunea de proteinurie tubulară:

- este nedetectabilă cu bandeleta urinară (impresionabilă doar pentru albumine);
- este constituită din proteine cu greutate moleculară mică: lanţuri uşoare de imunoglobuline, alfa 2-macroglobuline;
- survine din cauza incapacităţii tubului proximal de a cataboliza aceste proteine care sunt normal filtrate în cantitate mică.

11.3. Nefropatia interstiţială acută (NIA)

11.3.1. *Epidemiologie*

Incidenţa reală este necunoscută, sigur subestimată din cauza unor criterii de diagnostic incomplete care au limitat mult timp diagnosticul doar la una dintre formele ei de manifestare, îngrădind evaluarea corectă a frecvenţei.

Există câteva repere epidemiologice sugestive:

- 1-3% din totalul de biopsii renale;
- 1% dintre biopsiile celor cu hematurii sau/şi proteinurii izolate;
- 15% dintre biopsiile pentru insuficienţa renală acută;
- 10-15% dintre insuficienţele renale acute parenchimatoase;
- 25% dintre biopsiile celor cu insuficienţa renală acută determinată de medicamente (frecvent iatrogenie).

11.3.2. *Fiziopatologie. Morfopatologie*

Este una dintre cauzele de insuficienţă renală acută, cel mai adesea reversibilă, caracterizată de:

- prezenţa infiltratului inflamator polimorf la nivelul interstiţiului renal (polimorfonucleare neutrofile, limfocite, plasmocite, macrofage);
- afectare tubulară cvasiconstantă de intensitate variabilă în raport cu amploarea infiltratului inflamator interstiţial;
- edem interstiţial.

Etiologia include cinci categorii de cauze care, în ordinea frecvenţei, sunt:

a) hipersensibilitate la medicamente;
b) infecţiile (bacteriene, virale, parazitare) (Brucella, Legionella, Leptospira, Mycoplasma, Rickettsia, Hantavirus);
c) bolile mediate imun (lupus eritematos sistemic, sarcoidoză, sindrom Sjögren, vasculite necrozante – boala Wegener, periarterita nodoasă, purpura reumatoidă, boala Goodpasture, maladia Churg Strauss, poliartrita reumatoidă, boala Berger, glomerulonefritele extramembranoase);
d) afecţiuni hematologice maligne: limfoame, leucemia limfatică cronică, mielom;
e) cauze necunoscute (nefrita interstiţială acută idiopatică).

Se impune diferenţierea dintre nefrita interstiţială acută (cu afectare predominant interstiţială) şi necroza tubulară acută (cu afectare predominant tubulară). Diferenţa esenţială ţine de mecanismul fiziopatologic:

- în necroza tubulară acută – etiologie toxică sau ischemică;
- în nefrita interstiţială acută – etiologia este imunologică sau infecţioasă;

În nefrita interstiţială acută există două mecanisme fiziopatologice principale care implică teritoriul tubulointerstiţial:

- afectarea imunologică mediată de un antigen specific, care evoluează cu infiltrat limfocitar – limfocite B, limfocite T;
- afectarea imunologică fără mediere prin anticorpi specifici – infiltrat inflamator constituit din macrofage.

11.3.3. *Clinică*

- Insuficienţă renală acută cu oligurie sau diureză conservată
- Presiune arterială normală

Investigaţii paraclinice

- Sediment urinar activ caracteristic afectării interstiţiale (vezi mai sus)
- Ecografic rinichi de dimensiuni normale; pentru diagnostic se impune biopsia renală

Diagnosticul diferenţial

- Cu necroza tubulară acută (diferă etiologia – vezi mai sus)
- Cu glomerulonefrita rapid progresivă (există retenţie hidrosalină)

Există caracteristici ale manifestărilor clinice în funcţie de etiologia nefritei interstiţiale acute:

A. *Nefrita interstiţială acută medicamentoasă*

Medicamentele cel mai frecvent implicate sunt:

- antibioticele (penicilinele, cefalosporinele, sulfamidele antibacteriene, quinolonele, rifampicina);
- sulfamidele thiazidice, hipoglicemiante;
- antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS).

Mecanismul de afectare renală este imunoalergic.

În mod eronat, se consideră că o insuficienţă renală acută poate fi cauzată de nefropatia interstiţială acută numai atunci când tabloul clinic include:

- debut prin febră, rash cutanat, concentraţie plasmatică crescută de IgE, eozinofilie, eozinofilurie;
- instalare după 2-3 săptămâni de administrare a unui drog posibil implicat.

Acest tip de tablou clinic se întâlneşte, de fapt, la mai puţin de 30% dintre cazurile de nefrită interstiţială acută, restul evoluând „atipic".

Cel mai frecvent, nefrita interstiţială acută este diagnosticată la pacienţi spitalizaţi atunci când brusc survine o creştere progresivă a creatininei serice.

La aceşti pacienţi, de obicei, diagnosticul etiologic este dificil pentru că deseori asociază mai multe cauze posibile de insuficienţă renală acută: sunt spitalizaţi pentru infecţii, primesc asociere de medicamente, prezintă deseori instabilitate hemodinamică, iar acestea sunt elemente care realizează un context derutant.

Formele de manifestare ale nefritei interstiţiale acute medicamentoase prezintă anumite particularităţi:

- NIA poate surveni rapid, la 2-3 zile de la debutul tratamentului incriminat;
- uneori, apare la un drog pe care pacientul l-a mai folosit; este situaţia terapiei discontinue (de exemplu, cu rifampicină), la care pacientul se sensibilizează într-o primă etapă de tratament (asimptomatic) după care, la reluarea terapiei, hipersensibilizarea se manifestă printre altele şi ca nefrită interstiţială acută; deseori se găsesc în această situaţie pacienţii trataţi pentru tuberculoză;
- poate, de asemenea, să apară la un drog administrat cronic şi tolerat foarte multă vreme (exemplu, vârstnicii care multe luni sau chiar ani au urmat tratamente cu AINS, fără efecte adverse; la un moment dat dezvoltă nefropatia interstiţială acută sub terapia cu acelaşi AINS pe care l-a tolerat); nefropatia interstiţială acută la AINS evoluează (atipic) cu proteinurie nefrotică (80% dintre cazuri) şi fără clasicele semne extrarenale. Asocierea insuficienţei renale acute cu proteinurie nefrotică la un vârstnic este intens sugestivă şi obligă la anamneză insistentă în ceea ce priveşte consumul cronic sau ocazional de AINS;

- poate surveni şi la pacientul cu insuficienţă renală cronică sub tratament conservator. Se înregistrează creşterea brutală a vitezei de degradare a funcţiei renale care se deteriorează mai repede decât ar fi de aşteptat. Aceşti pacienţi sunt, de obicei, trataţi cu numeroase droguri dintre care multe pot determina nefropatia interstiţială acută (de exemplu, furosemidul). În nefrita interstiţială acută suprapusă insuficienţei renale cronice lipseşte leucocituria (din cauza probabil a îngroşării membranei bazale tubulare în contextul fibrozei interstiţiale cronice).

B. *Nefrita interstiţială acută infecţioasă*

Apare fie din cauza colonizării interstiţiului renal de către agentul infectant, fie prin mecanism imun declanşat de prezenţa antigenelor provenind de la agentul infecţios:

- pielonefrita acută bacteriană evoluează cu infiltrat inflamator cu polimorfonucleare neutrofile; contaminarea se realizează, de regulă, pe cale ascendentă, prin căile urinare;
- contaminare bacteriană pe cale hematogenă – septicemie cu stafilococ, streptococ, *Escherichia coli*, *Proteus* – infiltrat inflamator cu polimorfonucleare neutrofile şi microabcese;
- infecţia cu HIV şi cu *Mycoplasma* implică interstiţiul renal prin mecanism imunologic dovedit de infiltratul limfocitar; infecţia HIV este recunoscută ca şi generatoare de nefrită interstiţială acută. Frecvenţa acestei complicaţii este însă redusă datorită depresiei imunităţii mediate celular, care este protectivă. Terapia antiretrovirală, prin îmbunătăţirea competenţei imune, va creşte frecvenţa nefropatiei interstiţiale acute la pacienţii HIV;
- *Leptospiroza icterohemoragică* determină afectare interstiţială renală prin invazie directă asociată multiplelor manifestări extrarenale – febră, meningită, icter colestatic, sindrom hemoragic, trombocitopenie;
- *virusul Hantaan* detemină manifestări renale şi extrarenale asemănătoare celor din leptospiroză.

C. *Nefrita interstiţială acută din bolile sistemice*

Marea majoritate a bolilor sistemice enumerate mai sus evoluează cu afectare glomerulară. Apariţia unei insuficienţe renale acute în evoluţia unei astfel de glomerulonefrite este deseori determinată de nefrita interstiţială acută. Uneori pot fi evidenţiaţi anticorpi antimembrană bazală tubulară în serul pacientului sau la biopsie. Prognosticul unui mare număr de glomerulonefrite depinde de implicarea interstiţială.

D. *Nefrita interstiţială acută din hemopatiile maligne*

Evoluează cu infiltrat inflamator constituit din celulele proliferate malign în cadrul bolii de bază. Afectarea tubulară este minimă. Poate exista suferinţă glomerulară determinată de compresiunea realizată asupra glomerulilor de către infiltratul inflamator.

Pentru o încadrare corectă etiologică trebuie precizate: tipul celular proliferat (imunohistochimia), caracterul monoclonal al imunoglobulinelor.

Rinichii sunt de dimensiuni normale sau mai mari.

E. *Nefrita interstiţială acută idiopatică (sindromul Dobrin, TINU)*

Este descris *sindromul nefrită – uveită*. Nefrita interstiţială difuză evoluează cu eozinofilie şi se însoţeşte de granulomatoză la nivelul măduvei osoase şi la nivelul ganglionilor limfatici. Cauza este necunoscută. Survine cel mai frecvent la pubertate şi, în special, la sexul feminin. Există, de regulă, simptome premonitorii: stare generală de rău, pierdere în greutate, mialgii, febră. Uveita poate preceda, poate fi concomitentă sau poate urma debutului nefritei interstiţiale acute.

11.3.4. *Prognosticul nefritei interstiţiale acute*

Prognosticul poate fi apreciat în principal prin efectuarea biopsiei renale şi prin urmărirea reversibilităţii retenţiei azotate.

Elementele morfopatologice de prognostic negativ sunt:

- infiltratul difuz;
- prezenţa fibrozei interstiţiale;
- procentul de PMN.

Marea majoritate a pacienţilor cu nefrită interstiţială acută nu au însă puncţia-biopsie renală efectuată din cauza condiţiei lor clinice iniţiale (de exemplu, sepsis, instabilitate hemodinamică, insuficienţa renală avansată, complicată).

Factorii de prognostic pozitiv pentru nefrita interstiţială acută sunt:

- precocitatea decelării retenţiei azotate;
- precocitatea suprimării drogului implicat (prima săptămână), severitatea fibrozei interstiţiale în momentul diagnosticului;
- vârsta;
- refacerea bună a ratei de filtrare glomerulară în faza precoce (primele 6-8 săptămâni).

11.3.5. *Tratament*

În infecţii şi în cadrul bolilor sistemice, tratamentul NIA este cel al bolii de bază. În NIA indusă de droguri se întrerupe agentul cauzal; există însă dificultăţi în ceea ce priveşte identificarea agentului cauzal al NIA: tratamente asociate, morbiditatea iniţială a pacientului, comorbidităţi, complicaţii ale insuficienţei renale acute, complianţa şi sinceritatea pacientului.

Se poate lua în considerare şi *terapia farmacologică imunosupresivă* a nefritei interstiţiale acute, fiind indicată:

- când întreruperea medicaţiei nu determină remisiunea;
- când creşterea creatininei serice s-a produs foarte rapid;
- când la puncţia-biopsie renală infiltratul inflamator este difuz;
- *nu* este indicată atunci când biopsia renală arată o importantă fibroză interstiţială.

Terapia farmacologică imunosupresivă se referă la corticosteroizi a căror utilizare este indicată începând din primele 7-14 zile de la debutul retenţiei azotate. Se utilizează prednison – 1 mg/kg/zi – 4 săptămâni. Dacă în acest interval de timp nu se înregistrează rezultate pozitive, acestea nu mai sunt de aşteptat şi tratamentul trebuie întrerupt. Debutul terapiei cu prednison la mai mult de 14 zile de la debutul bolii – inutil (probabilitate mare de instalare a fibrozei interstiţiale). La cei aflaţi sub corticoterapie, la care există anticorpi antimembrană bazală tubulară se poate recurge concomitent la *plasmafereză*.

11.4. Nefropatiile cronice

11.4.1. *Epidemiologie, etiologie*

Nefropatiile interstiţiale cronice reprezintă 25-40% din etiologia insuficienţei renale cronice terminale (IRCT).

11.4.2. *Nefropatia prin abuz de analgezice*

Definiţie – nefropatie tubulointerstiţială cronică, asociind frecvent necroza papilară în relaţie cu consumul prelungit de analgezice.

Analgezicele non-narcotice sunt cele mai utilizate medicamente din lume:

- salicilaţii – aspirina;
- pyrazolonele – antipirina;
- amylidele:
  - fenacetina;
  - metabolitul său principal – paracetamolul.

Abuzul de analgezice este dificil de definit; se consideră abuz semnificativ din punct de vedere al riscului de instalare a suferinţei renale:

- priza zilnică;
- cel puţin 5 ani;
- doza totală minimă – 2-7 kg de analgezice.

Tendinţa la abuz survine din cauza asocierii dintre analgezice şi cafeină sau codeină, acestea din urmă fiind responsabile de fenomenul de dependenţă. Abuzul de analgezice determină *sindromul la analgezice* care are drept manifestări:

- cefaleea, durere cu localizare musculară şi osoasă;
- ulcer gastroduodenal şi gastrite erozive;
- anemia (pierderi cronice de Fe la nivel digestiv, hemoliză secundară methemoglobinemiei, deficit de eritropoietină în insuficienţa renală);

- profil psihologic particular – nervozitate, depresie, labilitate psihică.

Nefropatia la analgezice este deseori asociată *sindromului la analgezice*. Frecvenţa este de 2-6 ori mai mare la femei.

Afectarea renală se exprimă prin:

- necroza papilară;
- nefropatie interstiţială cronică cu progresie insidioasă spre insuficienţă renală;
- uneori se asociază cancere uroepiteliale.

Forma clasică a nefropatiei la analgezice este lent progresivă.

Incidenţa nefropatiei la analgezice ca o cauză de IRCT (determinată la începutul anilor 1990) este:

- 1% – SUA;
- 3% – Europa;
- 9% – Australia;

10% dintre pacienţii cu sindrom analgezic dezvoltă IRCT.

Manifestările renale din stadiile iniţiale ale afectării renale constau în:

- piurie sterilă;
- hematurie;
- tulburări de concentrare şi acidifierea urinii;
- colică renală asociată cu IRA, cu obstrucţie bilaterală a arborelui urinar;
- hematurie micro-, macroscopică însoţită de eliminare de fragment tisular:
  - necroză papilară,
  - fragment de carcinom de uroepiteliu.

Odată cu progresia suferinţei renale se instalează semne şi simptome nespecifice de IRC.

Suspiciunea de diagnostic:

- la orice individ cu IRC inexplicabilă;
- în prezenţa unei anemii disproporţionate faţă de retenţia azotată;
- istoric de necroză papilară;
- prezenţa de calcificări medulare sau papilare inexplicabile.

Confirmarea diagnosticului este realizată imagistic.

Cea mai sensibilă metodă este tomodensitometria fără contrast, care obiectivează:

- reducerea dimensiunilor renale (sensibilitate diagnostică 95%);
- conturul boselat;
- calcificările papilare (sensibilitate diagnostică 97%);

Evoluţia insuficienţei renale este lent progresivă, în ani.

Oprirea aportului de analgezice determină stabilizarea funcţiei renale, şi chiar recuperare parţială. Din păcate însă, marea majoritate a pacienţilor continuă abuzul.

11.5. Nefropatia ascendentă. Refluxul vezicorenal

11.5.1. *Definiţii*

Nefropatia ascendentă este caracterizată de prezenţa uni- sau bilaterală de cicatrice focale renale datorate refluxului vezicorenal primitiv.

Refluxul vezicorenal constă în regurgitarea urinii din vezica urinară în uretere.

Există două *tipuri de reflux vezicoureteral*:

a) secundar obstrucţiei vezicale din motive anatomice sau din cauza suferinţei neurologice, având drept consecinţă nefropatie interstiţială cronică secundară;
b) primitiv, consecinţă a unei anomalii congenitale la nivelul joncţiunii ureterovezicale. Transmiterea genetică este autosomal dominantă cu penetranţă incompletă şi expresivitate variabilă. Există şi sindroame plurimalformative care asociază altor malformaţii şi reflux vezicorenal.

11.5.2. *Epidemiologie*

La copil:

- 1-2% dintre copiii de vârstă şcolară au reflux vezicorenal;
- 20-50% dintre aceştia au cicatrice renale;
- 10-20% din cazuri dezvoltă insuficienţă renală cronică.

La adult:

- 10% dintre femeile cu infecţii urinare au reflux vezicorenal;
- nefropatia ascendentă este cauză de IRC la 5-15% dintre adulţii cu IRC.

11.5.3. *Patogenia nefropatiei ascendente*

Relaţia dintre refluxul vezicorenal şi instalarea nefropatiei ascendente este realizată prin următoarele verigi patogenice:

- insultă hemodinamică;
- infecţie bacteriană;
- leziuni microvasculare cu pierderi de vase şi ischemie secundară;
- răspuns imun la substanţe iritante din urină – proteina Tamm-Horsfall şi la antigene bacteriene, cu iniţierea fibrogenezei.

Pierderea de nefroni are drept consecinţă hipertrofia şi hiperfiltrarea la nivelul nefronilor restanţi cu apariţia şi progresia sclerozei focale şi segmentale la nivelul glomerulilor restanţi (glomeruloscleroză focală şi segmentală).

Progresia nefropatiei ascendente depinde de:

- întinderea cicatricelor renale;
- existenţa proteinuriei.

Odată cu debutul degradării funcţiei renale, evoluţia spre IRC terminală este inevitabilă, chiar dacă se corectează chirurgical refluxul vezicorenal.

11.5.4. *Clinică*

Există 5 *grade de reflux*:

1. reflux ureteral;
2. reflux uretero-pielo-caliceal fără dilatația bazinetului;
3. reflux uretero-pielo-caliceal cu dilatație moderată a ureterului și pielonului; calicele normale sau discret aplatizate;
4. reflux uretero-pielo-caliceal cu ureter tortuos dilatat, pielon dilatat, calice aplatizate, papile vizibile;
5. reflux uretero-pielo-caliceal cu ureter tortuos dilatat, pielon dilatat, calice dilatate, papilele nu se vizualizează.

Semne clinice la nou-născut:

- hidronefroză fetală sau neonatală;
- IRC la 20-30% dintre cazuri.

Semne clinice la copil:

- infecții urinare: febră, stare generală influențată, întârziere în dezvoltare;
- enurezis;
- durere abdominală.

Semne clinice la adult:

- infecția urinară, frecvent favorizată de sarcină;
- proteinurie – secundară glomerulosclerozei;
- hipertensiune arterială;
- insuficiență renală cronică.

Ecografia, urografia intravenoasă și uretrocistografia retrogradă stabilesc diagnosticul.

11.5.5. *Tratament*

La copil – profilaxia și terapia precoce a infecției, eventual terapie chirurgicală în funcție de gradul refluxului.

La adult – terapia chirurgicală este justificată numai de infecțiile urinare intratabile medicamentos.

Tratamentul preventiv vizează reducerea incidenței nefropatiei ascendente. Diagnosticul și tratamentul precoce al infecției implică un bilanț urologic sistematic, ancheta familială și sfatul genetic.

11.6. Nefrita interstițială cronică prin expunere la plumb (Pb)

Intoxicația cronică cu Pb poate fi întâlnită în medii profesionale industriale, în cazul folosirii recipientelor de uz alimentar cu Pb, a ingestiei repetate de vopsele cu Pb (de exemplu, vopsele de pictură ingerate de către copii), precum și la cei care locuiesc la marginea căilor de rulaj foarte aglomerate.
Demonstrarea intoxicației *cronice* cu Pb se poate face prin:

- biopsie osoasă cu măsurarea conținutului de Pb la nivelul osului;
- fluorescență X pentru determinarea conținutului în Pb de la nivelul osului;

- testul de mobilizare a Pb cu EDTA – se administrează EDTA intramuscular apoi se recoltează urina din 24 de ore, trei zile consecutiv; excreţia cumulativă mai mult de 0,6 mg semnifică intoxicaţie cronică cu Pb. Se foloseşte determinarea cumulativă pentru cele trei zile, pentru că în IRC se reduce eliminarea Pb şi se consideră că în cele trei zile se realizează eliminarea completă a Pb chelat de EDTA.

Plumbul este filtrat glomerular după care este reabsorbit la nivelul tubului proximal unde se acumulează intracelular la nivelul celulei tubulare proximale. Există diferite stadii ale afectării renale prin expunere la Pb:

- iniţial apar incluziuni intranucleare formate din complexe Pb-proteine; leziunea funcţională renală în această etapă este discretă şi constă în alterarea activităţii tubulare în ceea ce priveşte eliminarea acidului uric (hiperuricemie saturnină), +/– amino-acidurie, +/– glicozurie renală.
- expunerea prelungită la Pb, 5-30 ani induce leziuni severe – atrofie tubulară progresivă, fibroză interstiţială.

De regulă, pacienţii se prezintă în acest stadiu tardiv cu insuficienţă renală cronică asociind:

- sediment urinar sărac (ca în orice nefropatie interstiţială cronică);
- proteinurie discretă;
- gută;
- hipertensiune arterială;
- ecografic, rinichi egali de dimensiuni reduse, fără cicatrice, aspect care poate preta la confuzii cu nefropatia hipertensivă sau cu nefropatia urică; ca regulă, la orice pacient cu gută, hiperuricemie şi insuficienţă renală trebuie căutată expunerea la Pb.

11.7. Nefropatia interstiţială cronică în relaţie cu litiul (Li)

15-20% dintre pacienţii consumatori de Li (cei cu psihoze maniaco-depresive) dezvoltă IRC, dar, de regulă, cu reducerea clearance-ului de creatinină cel mult până la 40-60 ml/min.

Afectarea renală la cei care consumă preparate cu Li pe perioadă îndelungată se poate exprimă prin:

- diabet insipid nefrogenic;
- acidoză tubulară renală;
- sindrom nefrotic;
- nefrită interstiţială cronică.

11.8. Nefropatia interstiţială cronică prin expunere la ierburi chinezeşti

A fost demonstrată relaţia dintre consumul de ceaiuri din ierburi chinezeşti folosite în scopul reducerii greutăţii corporale şi instalarea nefritei interstiţiale cronice. Insulta renală este realizată prin *acidul aristolochic* (posibil şi prin alte nefrotoxine) şi aparent este dependentă de doză; există, de asemenea, susceptibilitate individuală. Manifestările sunt cele caracteristice nefritei interstiţiale cronice: presiune arterială normală, proteinurie moderată (tubulară) sau absentă, evoluţie naturală către insuficienţă renală terminală.

Leziunile histologice sunt localizate la nivelul interstiţiului (fibroză interstiţială) şi tubilor (atrofie tubulară), dar survin leziuni de fibroză şi la nivelul pelvisului renal şi la nivelul ureterelor. Există, de asemenea, risc crescut de cancer uroepitelial.

În ceea ce priveşte evoluţia bolii, există date care pledează pentru eficienţa terapiei cu prednison.

11.9. Afectarea renală din sarcoidoză

Sarcoidoza este o maladie de etiologie necunoscută care evoluează cu granuloame fără cazeificare la nivelul organelor implicate. Organele cel mai adesea implicate sunt plămânul, pielea, ochii. Afectarea renală constă în:

- prezenţa granuloamelor la nivelul interstiţiului renal (granuloame la nivelul interstiţiului renal mai pot fi întâlnite în granulomatoza Wegener, tuberculoză, lepră, nefropatiilie interstiţiale imunoalergice medicamentoase);
- consecinţe ale anomaliilor metabolismului şi eliminării Ca induse de activitatea granuloamelor; macrofagele din granuloame conţin o enzimă – alfa-hidroxilaza macrofagică, care activează vitamina D (calcitriol), consecinţa fiind creşterea absorbţiei intestinale de Ca, creşterea calciuriei şi a calcemiei cu risc de litiază renală şi nefrocalcinoză. De obicei, nu există afectare glomerulară în sarcoidoză, dar e posibilă afectarea prin contact cu granuloamele a vaselor renale.

Expresia afectării renale din sarcoidoză este reprezentată de:

- sedimentul urinar patologic;
- proteinuria tubulară;
- diabetul insipid;
- acidoza tubulară;
- cea mai frecventă cauză de IRC în sarcoidoză este nefrocalcinoza.

Terapia cu corticosteroizi reduce inflamaţia şi activarea vitaminei D cu consecinţe favorabile inclusiv în ceea ce priveşte sindromul hipercalcemie/hipercalciurie. Există tendinţă de recidivă după oprirea corticoterapiei. Alternative terapeutice mai puţin eficiente sunt cloroquina, ketoconazolul.

11.10. Nefropatia interstiţială secundară hipopotasemiei

Există situaţii în care evoluează hipopotasemii prelungite: sindromul Gitelman, sindromul Bartter, abuz de diuretice şi de laxative, hiperaldosteronism primitiv şi care determină leziuni renale prin producţie excesivă de amoniac la nivelul interstiţiului ce determină activarea complementului cu inflamaţie peritubulară drept consecinţă. Leziunile renale caracteristice sunt fibroza interstiţială, atrofia tubulară, formarea de chisturi renale. Apariţia chisturilor renale este explicată de proliferare celulară excesivă stimulată de acidoza intracelulară indusă de reducerea potasiului extracelular.

Corecţia hipopotasemiei reduce talia chisturilor, fără a influenţa însă evoluţia către insuficienţă renală cronică.

11.11. Afectarea renală în sindromul Sjögren

Sindromul Sjögren este o boală inflamatorie cronică care se exprimă prin *sindromul sica* ce se instalează în urma reducerii secreţiei glandulare (lacrimale, salivare), evoluând cu sau fără atingere viscerală. Implicarea renală constă într-un infiltrat inflamator interstiţial, urmat de fibroză interstiţială şi atrofie tubulară. Clinic, aceste modificări se pot manifesta prin:

- prezenţa retenţiei azotate asociată unui sediment urinar sărac (rareori se asociază sindrom glomerular);
- diabet nefrogen, sindrom Fanconi, acidoză tubulară, hipopotasemie (cu risc de paralizie musculară, insuficienţă respiratorie);

Anomaliile renale nu sunt specifice. Pentru a putea fi încadrate corect este obligatorie asocierea cu disfuncţiile glandulare menţionate şi cu modificările histologice – infiltrat inflamator limfocitar la nivelul glandelor salivare.

Bibliografie

- Michel DA. Acute Interstitial Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 9:507-515, 1998
- Kelly Carolyn J, Neilson Eric G. Tubulointerstitial Diseases. *In The Kidney* (7th edition). Barry M Brenner (ed.). Saunders, Philadelphia 2004
- Tolkof-Rubin Nina E, Cotran Ramzi S, Rubin Robert H. Urinary Tract Infection, Pyelonephritis and Reflux Nephropathy. In *The Kidney* (7th edition). Barry M Brenner (ed.). Saunders, Philadelphia 2004
- Ronald Allan R, Nicollé Lindsay E. Infections of the Upper Urinary Tract. In *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (7th ed.). Robert W. Schrier (ed.). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001.
- Stamm Walter E. Cystitis and Urethritis. In *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (7th ed.). Robert W. Schrier (ed.). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001.

Capitolul 12

Infecţiile tractului urinar

Laura Florea, Irina Mititiuc, Maria Covic

12.1. Definiţie

Infecţiile tractului urinar (ITU) reprezintă situaţii patologice caracterizate prin pătrunderea şi multiplicarea bacteriilor în tractul urinar, manifestate prin bacteriurie. Colonizarea microbiană a urinii poate fi asimptomatică sau simptomatică. În absenţa infecţiei, tractul urinar este steril, cu excepţia treimii externe a uretrei la femei. Infecţia poate atinge uretra, vezica urinară, ureterele, bazinetul, papilele, calicele şi interstiţiul renal, dar şi structurile adiacente (fascia perineală, prostata, epididimul). Germenii cei mai frecvent implicaţi sunt bacteriile, mai rar virusuri, levuri, ciuperci.

Diagnosticul de infecţie urinară este documentat prin:

- examenul citobacteriologic al urinii (ECBU);
- prin bandelete reactive.

Pentru un *examen citobacteriologic corect*, trebuie respectate condiţiile de prelevare:

- toaleta corectă a zonei perineale;
- recoltarea urinii din mijlocul jetului urinar;
- recoltarea din prima urină de dimineaţă care este mai concentrată (dacă proba este recoltată în cursul zilei, se recomandă ca subiectul să încerce să nu urineze şi să nu bea timp de 4 ore înainte de prelevare);
- proba de urină va fi transportată rapid la laborator (dacă nu este posibil, urina va fi conservată la frigider la 4 °C).

Examenul bacteriologic oferă date privind:

- *citologia*: leucocite şi hematii pe ml sau pe mm^3;
- *bacteriologia*: identificarea şi numărul de germeni pe ml; această identificare este cuplată cu antibiograma.

O *infecţie urinară* este definită, după ECBU, prin asocierea unei leucociturii $> 10^4$/ml (sau 10/mm^3) cu *bacteriurie de* $> 10^5$ *UFC* (unităţi formatoare de colonii).

Leucocituria este practic totdeauna prezentă în caz de infecţie urinară. *Leucocituria* poate fi prezentă în absenţa germenilor în următoarele situaţii:

- *cu infecţie*: germeni particulari (tuberculoză, *Chlamydia*, *Mycoplasma*), prostatita acută, infecţii decapitate prin antibioterapie prealabilă;
- *fără infecţie*: contaminare urinară prin secreţie vaginală, nefropatii interstiţiale cronice, tumori uroteliale, inflamaţii vezicale (calculi, radioterapie pelvină), neovezică ileală.

Bacteriuria semnificativă se defineşte prin prezenţa a peste 10^5 unităţi formatoare de colonii (UFC)/ml urină. O bacteriurie joasă, cuprinsă între 10^3 şi 10^5 UFC/ml, semnifică contaminarea urinii, dar se interpretează ca ITU în condiţiile: 1) asocierii bacteriuriei joase cu piurie şi simptome clinice sugestive, 2) a bacteriuriei peste 10^3 UFC/ml la un bărbat simptomatic sau 3) a identificării *Staphilococcus Saprophiticus*.

Diagnosticul de infecţie urinară prin *bandelete reactive* oferă informaţii privind:

- esteraza leucocitară care dovedeşte prezenţa leucocitelor; pragul de sensibilitate este de 10^4 leucocite/ml;
- nitriţii sunt martorii prezenţei bacteriilor capabile de a transforma nitraţii în nitriţi (în special enterobacteriaceele);
- anumiţi germeni sunt lipsiţi de nitraz-reductaza (coci gram +, *Pseudomonas*);
- bandeletele reactive au o sensibilitate de 90% şi o specificitate de 70%;
- un rezultat negativ este, de obicei, suficient pentru a exclude o infecţie urinară, exceptând situaţiile când simptomele sunt evocatoare;
- un rezultat pozitiv trebuie să fie confirmat prin ECBU, exceptând cazurile de cistită acută la femeie între 15 şi 35 ani.

12.2. Incidenţă

ITU reprezintă o patologie foarte frecventă, în special la femei; se estimează că o proporţie de 30% vor avea cel puţin un episod de infecţie urinară în cursul vieţii.

12.3. Clasificare

A.1. *ITU necomplicate*

- Apar la pacienţi fără anomalii funcţionale sau anatomice ale tractului urinar (tract urinar normal), cu funcţie renală normală, în absenţa manevrelor instrumentale sau a intervenţiilor chirurgicale urologice recente.
- Apar mai frecvent la femei între 18 şi 40 ani, cu o incidenţă mai crescută în decada a doua şi a treia de viaţă şi sunt rare la bărbaţi.

- Germenele cel mai frecvent implicat este *Escherichia Coli* (70-95%); alţi germeni implicaţi sunt *Staphilococcus Saprophiticus* (25%), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*.

A.2. *ITU complicate*

- La pacienţii cu tulburări anatomice, funcţionale (de exemplu, reflux vezicoureteral, nefropatie de reflux) sau obstructive (exemplu, calculi etc.) ale tractului urinar (tract urinar anormal) sau la pacienţi cu deficienţe în apărarea gazdei: diabet zaharat, insuficienţă renală, sarcină, imunosupresie, transplant, neutropenie.
- Apar mai frecvent la extremele de vârstă (nou-născuţi sau copii cu anomalii anatomice ale tractului urinar, vârstnici peste 60 de ani, în special, bărbaţi cu patologie obstructivă prostatică şi instrumentări urologice).
- Germenele cel mai frecvent implicat este *Escherichia Coli*; alţi germeni implicaţi sunt *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Staphilococcus aureus*.

B.1. *ITU joase*

Bacteriuria asimptomatică
Cistita
Uretrita
Prostatita acută şi cronică

B.2. *ITU înalte*

Pielonefrita acută
Pielonefrita cronică
Abcesele nefretice şi perinefretice.

12.4. Etiopatogenie

Sursa de infecţie este reprezentată de flora fecală. La femei, germenii patogeni din intestinul gros colonizează vestibulul vaginal, pătrund în uretră, infecţia propagându-se pe cale ascendentă.

Calea de invazie bacteriană poate fi:

a) Ascendentă

Calea ascendentă este cea mai frecventă, rezervorul de infecţie fiind tractul digestiv, germenele cel mai implicat fiind *E. Coli* (95% dintre ITU). Etapele transmiterii infecţiei sunt: colonizarea uretrei, pătrunderea şi multiplicarea germenilor în vezica urinară, iar prin depăşirea mecanismelor de apărare locală, refluxul vezicoureteral şi intrarenal, propagarea infecţiei la uretere, bazinet, interstiţiu renal.

La femei, ITU este favorizată de uretra scurtă, de actul sexual prin efectul mecanic de introducere a germenilor în vezică, folosirea contraceptivelor spermicide locale care alterează mediul vaginal.

La bărbaţi, ITU este mai rară datorită uretrei mai lungi, colonizării mai reduse a regiunii periuretrale, mediu local mai uscat şi a prezenţei substanţelor bactericide în secreţia prostatică.

b) Hematogenă

Calea hematogenă este mai rară, rezervorul de infecţie fiind un focar ORL, dentar, cutanat, prostatic etc., iar germenii implicaţi sunt stafilococii alb şi auriu, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*. Parenchimul renal este mai întâi colonizat cu germeni, ulterior producându-se infectarea secundară a urinii.

Adeziunea bacteriană se referă la capacitatea germenilor de a adera la mucoase şi la celulele uroteliale, colonizând astfel intestinul şi apoi perineul, uretra, vezica urinară, sistemul pielocaliceal şi interstiţiul renal. Aderarea se face prin intermediul sistemelor de adeziune (de exemplu, pilii sau fimbriile), realizându-se o legătură ireversibilă între adezinele bacteriene şi receptorii celulelor epiteliale.

12.4.1. *Factorii de virulenţă bacteriană care influenţează infecţia*

- *E.Coli* este germenele cel mai frecvent incriminat în apariţia ITU.

Antigenele O (somatic) şi K (flagelar) conferă virulenţă şi uropatogenitate tulpinilor de *E. Coli*. *E.Coli* aderă la uroteliu (la nivelul receptorilor specifici) prin intermediul adezinelor situate pe vârfurile pililor sau fimbriile ce proemină pe suprafaţa bacteriană. Tulpinile cu pili „P" se ataşează la suprafaţa mucoasei gazdei, se sustrag de la legarea de către polimorfonucleare neutrofile şi prezintă cele mai importante caractere de adeziune şi virulenţă. Produc pielonefrita şi asociat favorizează apariţia bacteriemiei. Tulpinile bacteriene prezintă şi alte componente uropatogene: *hemolizine* ce induc formarea de pori în membranele celulare, *aerobactina* – proteina ce permite captarea fierului din mediu necesar bacteriei, rezistenţa la acţiunea bactericidă a plasmei. Hemolizina favorizează inflamaţia cu efect citolitic pe celula renală; prin hemoliză se eliberează Fe care este captat de aerobactina ce favorizează creşterea bacteriană.

- *Proteus mirabilis* – au fimbrii manozo-rezistente: secretă urează, hemolizina cu efect toxic pentru celulele tubului contort proximal şi proteaza care distruge IgA.
- *Klebsiella pneumoniae* – are fimbrii manozo-sensibile, secretă aerobactina rezistentă la serul uman.
- *Streptococcus faecalis* – aderă la uroteliu, trece în sânge, se multiplică, aderă la endocard (se complică cu endocardita).
- *Staphylococcus saprophyticus* – aderă la uroteliu prin intermediul unui rezidiu lactozaminic.

12.4.2. *Factorii de apărare ai tractului urinar*

- Fluxul urinar care realizează un efect de spălare a tractului urinar
- Flora periuretrală saprofită ce se opune dezvoltării bacteriilor patogene
- pH-ul vaginal acid
- Secreţia prostatică cu acţiune bactericidă
- pH-ul urinar acid, anumite substanţe din urină (imunoglobuline IgG, IgA, lizozim, concentraţie de uree crescută, acizi organici)
- Proteina Tamm-Horsfall
- Celulele epiteliale, polinucleare
- Valvele vezicoureterale
- Mecanismele imune umorale şi celulare

12.4.3. *Factori care ţin de gazdă şi influenţează infecţia*

Tabelul 1. *Factori predispozanţi pentru pielonefrită*

obstrucţia tractului urinar cu stază urinară secundară	deficite imunitare
refluxul vezicoureteral şi intrarenal	constipaţia
sarcina	reducerea ingestiei de lichide
diabetul zaharat	micţiuni rare
manevre la nivelul tractului urinar	prostatita cronică
activitatea sexuală	homosexualitatea

Sensibilitatea mai mare a medularei pentru infecţie este motivată prin:

- amoniacul are acţiune anticomplement;
- fluxul sangvin medular redus;
- hipertonia interferează cu reacţia antigen – anticorp, influenţează mobilizarea granulocitelor, multiplicarea bacteriană, efectul bactericid al serului.

Răspunsul imun

Rinichiul produce local anticorpi (cele mai imunogene sunt antigenele O şi K). Imunoglobulinele produse la nivel renal au efect protector pentru infecţia ascendentă şi hematogenă. Mecanismele autoimune în pielonefrită ar explica perpetuarea leziunilor renale în absenţa bacteriilor (agresiune bacteriană → eliberare de componente celulare tubulare în circulaţie → răspuns imun → anticorpi). Infiltratul mononuclear din PNC sugerează o reacţie imună mediată celular (reacţie de hipersensibilitate întârziată).

12.5. Forme clinice

12.5.1. *Cistita acută*

a) *Manifestări clinice*:

- dureri micţionale, de tip arsură, exacerbate la sfârşitul micţiunii;
- polakiurie diurnă sau nocturnă;
- dureri suprapubiene;
- tenesme vezicale, disurie;
- usturimi micţionale;
- urini tulburi (piurie), uneori urât mirositoare;
- urini hipercrome (hematurie iniţială sau terminală).

b) *Date biologice*:

- examenul urinii – leucociturie, hematurie;
- bacteriurie semnificativă ($\geq 10^5$ UFC/ml sau $\geq 10^2$ (10^3) UFC/ml în prezenţa piuriei şi a simptomelor sugestive). În primoinfecţia urinară, în ITU contactată în afara mediului spitalicesc nu este necesară urocultura. În ITU complicată, ITU recidivante, ITU contactate în mediul spitalicesc este necesară urocultura;
- bandeleta urinară poate fi utilă pentru un diagnostic rapid:
  - determinarea esterazei leucocitare are o sensibilitate şi specificitate bune pentru prezicerea unei leucociturii sau a unei bacteriurii semnificative (mai puţin sensibilă decât examenul microscopic),
  - determinarea nitriţilor (are o sensibilitate şi specificitate înalte pentru detectarea prezenţei enterobacteriilor ce convertesc nitraţii la nitriţi, dacă acestea se găsesc în concentraţie de $\geq 10^5$/ml).

c) *Diagnosticul diferenţial* se face cu:

- vaginite;
- uretrite – boli cu transmitere sexuală (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonoreae*, infecţia cu virus herpes simplu);
- prostatite;
- sindromul uretral (sindromul cistitic, în absenţa unei bacteriurii semnificative, poate fi determinat de *Chlamydia trachomatis*);
- pielonefrita acută.

Când cistitele survin cu un ritm de peste 4 episoade pe an se impune un bilanţ: ECBU, ecografie vezicală pentru cercetarea unei anomalii care să favorizeze infecţia (tumoră, calcul, reziduu postmicţional, mai ales la femeia vârstnică); *cistoscopia*, mai ales în caz de hematurie, permite descoperirea unei tumori, suspectarea unei tuberculoze.

d) *Tratament*

Măsuri profilactice (se aplică, în special, în cazul infecţiilor recidivante):

- tratarea afecţiunilor ginecologice;
- igiena corporală şi vestimentară (lenjeria de corp curată);
- toaleta regiunii perineale;
- micţiune postcoitum, cu efect eficient de spălare;
- hidratare suficientă;
- combaterea constipaţiei;
- la femeile predispuse la episoade recurente de cistită, măsurile constau în:
  - creme antiseptice locale în aria periuretrală înaintea actului sexual,
  - profilaxia antimicrobiană cu doze mici după obţinerea sterilizării urinii: administrarea zilnică sau de 3 ori/săptămână de trimetoprim 100 mg, trimetoprim sulfametoxazol 1 tb (480 mg/zi), nitrofurantoin 100 mg/zi;
  - la femeile cu infecţii recidivante după actul sexual – aceleaşi recomandări după contactul sexual,
  - la femeile în postmenopauză cu cistite: estrogeni intravaginal.

Tratamentul curativ al primoinfecţiei tractului urinar

Obiective:

- suprimarea simptomatologiei;
- vindecarea completă a infecţiei, fără a selecţiona germeni mutanţi rezistenţi şi fără accidente terapeutice;
- prevenirea sau tratarea complicaţiilor.

Mijloace nespecifice:

- hidratare corespunzătoare (administrare de lichide în cantitate mare circa 3 l/zi), care contribuie la epurarea germenilor (prin efect de spălare);
- băi de şezut descongestionante;
- antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, diclofenac 100 mg/zi);
- antalgice (de exemplu, No-spa 120 mg/zi).

Tratamentul etiologic: chimioterapice sau antibiotice.

Calităţile chimioterapicului/antibioticului ideal:

- să aibă un spectru antibacterian cât mai larg;
- să realizeze o concentraţie urinară cât mai mare;
- să poată fi administrat în puţine prize zilnice;
- să fie bine tolerat şi să nu aibă efecte toxice;
- raport cost/eficienţă satisfăcător.

Exemple: cotrimoxazol, fluorochinolone (norfloxacin, ciprofloxacin), aminopenicilinele (amoxicilina, ampicilina, amoxicilina + acid clavulanic), cefalosporinele (cefaclor, cefalexină).

Scheme de administrare :

- *doza unică* prezintă riscul apariției recurențelor :
  - cotrimoxazol 480 mg 4 cp,
  - norfloxacin 800 mg,
  - ciprofloxacin 500 mg ;
- schema de *3-5 zile* – cea mai frecvent utilizată :
  - cotrimoxazol – 480 mg/12 ore,
  - nitrofurantoin – 100 mg de 4 ori/zi,
  - norfloxacin – 400 mg/12 ore,
  - ciprofloxacin – 250 mg/12 ore,
  - amoxicilina + acid clavulanic – 625 mg/12 ore ;
- schema de *7-10 zile* nu oferă beneficii suplimentare.

Controlul bacteriologic

În primoinfecțiile tratului urinar contactate *în afara mediului spitalicesc*, controlul se face prin sumarul de urină sau cu bandeleta reactivă. Nu este necesară efectuarea uroculturii. În infecțiile contactate *în mediul spitalicesc* și *în infecțiile recidivante* se face urocultura înaintea începerii tratamentului, se adaptează ulterior tratamentul în funcție de antibiogramă, iar controlul sterilizării urinii se efectuează prin urocultură după terminarea tratamentului.

12.5.2. *Infecțiile recurente*

Infecțiile recurente (3 sau mai multe episoade simptomatice de ITU pe an) pot apărea în condițiile persistenței focarului de infecție în organism cu același germen (insuficient tratat) sau în condițiile reinfecției exogene, în absența unei anomalii anatomice sau urologice.

Particularități :

Infecția recurentă după o cură de tratament de 3 zile trebuie tratată 7-10 zile cu unul dintre medicamentele amintite.

Infecțiile recurente la femei necesită profilaxie continuă sau profilaxie postcoitală cu nitrofurantoin (50-100 mg) sau cotrimoxazol (480 mg/zi) sau o flurochinolonă : norfloxacin 400 mg sau ciprofloxacin 250 mg (1 tb) la culcare 3-7 zile/săptămână, timp de câteva luni.

Infecțiile recurente la femeile în postmenopauză impun și tratamentul de substituție cu estrogeni, local sau oral, care refac mucoasa atrofiată cu reapariția lactobacililor vaginali, cu scăderea pH-ului local și a colonizării vaginale cu enterobacteriacee.

12.5.3. *Pielonefrita acută (PNA)*

a) *Definiţie*: inflamaţia microbiană a bazinetului asociată cu invadarea interstiţiului renal.

b) *Clasificare*:
- PNA necomplicată (survine la o femeie tânără fără sarcină, aparent sănătoasă);
- PNA complicată (survine la o femeie gravidă sau la femei şi bărbaţi cu antecedente urologice, imunosupresaţi, transplantaţi, diabetici, insuficienţi renali etc.).

c) *Manifestări clinice*:
- sindromul infecţios (febră, frisoane, transpiraţii, cefalee, greaţă, vărsături, stare de rău);
- semne de afectare a tractului urinar superior: dureri lombare (uni- sau bilaterale), uneori colicative; sindrom cistitic (usturimi micţionale, polakiurie, urini tulburi);
- examenul obiectiv: sensibilitate la palparea lojelor renale, manevra Giordano pozitivă, puncte ureterale superior şi mijlociu dureroase, punctele costo-musculare şi costo-vertebrale dureroase; durerea poate lipsi, mai ales la diabetici (neuropatie vegetativă), la etilicii denutriţi şi la transplantaţi.

d) *Date biologice*:
- sindrom inflamator: leucocitoză cu neutrofilie, valori crescute ale VSH, fibrinogenului, α_2 globulinelor, proteinei C reactive;
- sumar de urină patologic:
  - leucociturie/piurie + cilindri leucocitari (prezenţa acestora atestă originea renală a leucociturie),
  - hematurie (inferioară leucociturie),
  - proteinurie (sub 1 g/24 h);
- urocultură pozitivă (> 100.000 germeni/ml);
- hemoculturile trebuie efectuate sistematic. Germenele cel mai frecvent întâlnit în pielonefritele comunitare, complicate sau nu, este *E. coli* (75% dintre cazuri), urmat de enterobacterii (*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) şi stafilococi. Pielonefritele acute nosocomiale sunt provocate în principal de *Pseudomonas aeruginosa* şi enterobacterii rezistente;
- cercetarea funcţiei renale: creatinina serică poate fi crescută (semn de gravitate); dozajul este indispensabil înaintea oricărui examen radiologic comportând injecţia de substanţă de contrast.

e) *Date anatomo-patologice*:
- nefrită interstiţială acută: infiltrat interstiţial cu polimorfomononucleare neutrofile; edem interstiţial.

f) *Explorări complementare*

Ecografia renală (uneori computertomografia renală) este absolut necesară pentru excluderea unei anomalii urologice.

g) *Diagnosticul pozitiv* se face pe baza datelor clinice, biologice și a explorărilor complementare.

h) *Diagnosticul diferențial*

În absența sindromului cistitic – cu alte boli febrile extrarenale:

- septicemii;
- amigdalită acută;
- pneumonie bazală;
- meningită.

În prezența sindromului dureros abdominal și a sindromului febril ce domină simptomatologia – cu afecțiuni ce evoluează cu simptome dureroase abdominale:

- apendicita;
- sarcina ectopică;
- ruptura de chist ovarian;
- boala inflamatorie pelvină;
- diverticulita.

În prezența sindromului cistitic ce domină simptomatologia clinică – cu:

- infecțiile urinare joase.

i) *Tratament*

Se poate face în ambulator sau în spital.

Internarea pacientei/pacientului cu pielonefrită acută se face în următoarele situații: necesitatea tratamentului parenteral (intoleranță digestivă), PNA complicată cu evoluție imprevizibilă și cu posibilitatea apariției complicațiilor, lipsă de complianță la terapia cu antibiotice.

Măsuri generale:

- repaus la pat – în perioada febrilă;
- căldură locală în regiunea lombară;
- hidratare corectă (> 2.000 ml/24 h);
- reglarea tranzitului intestinal;
- alcalinizarea urinilor (bicarbonat de sodiu p.o.): favorizează activitatea antibioticelor de tip aminoglicozide sau macrolide.

Tratament etiologic: *antibiotice*.

Se începe imediat după recoltarea uroculturii (± hemoculturii). Inițial empiric, ulterior se adaptează după antibiogramă. Se folosesc antibiotice cu spectru larg, în doză bactericidă, cu o concentrare mare în urină și cu o difuziune tisulară bună (în special, în medulară) care se vor administra parenteral sau pe cale orală în formele cu toleranță digestivă.

În *formele ușoare și moderate*, cu toleranță digestivă bună, contactate în afara mediului spitalicesc, terapia se poate face pe cale orală, timp de 14 zile, cu unul dintre următoarele medicamente:

- norfloxacin – 400 mg/12 h;
- ciprofloxacin – 250 mg/12 h;
- augmentin – 1.000 mg /12 h.

În *formele severe*, terapia se face în spital, pe cale parenterală şi se preferă biterapia: asocierea ampicilină/betalactamine cu chinolone sau aminopeniciline cu aminoglicozide:

- trimetoprim-sulfametoxazol – 160-800 mg/12 ore;
- ciprofloxacin – 200-400 mg/12 ore;
- ofloxacin – 200-400 mg/12 ore;
- ampicilina – 1 g/6 ore;
- ceftriaxone – 1 g/12 ore;
- cefazolin – 1 g/8 ore;
- gentamicina – 1 mg/kg corp/8 ore (dar este nefro- şi ototoxică);
- tobramicina – 1 mg/kg corp/8 ore (risc mai mic de nefrotoxicitate);
- netilmicina – 2 mg/kg corp/12 ore (risc mai mic de nefrotoxicitate);
- amikacina – 7,5 mg/kg/12 ore;
- imipenem – cilasten – 250-500 mg/8 ore;
- aztreonam – 1 g/zi.

După cedarea febrei, tratamentul parenteral este continuat cu tratamentul oral, durata tratamentului fiind de 14 zile în infecţiile necomplicate şi de 2-6 săptămâni în cele complicate.

j) *Controlul bacteriologic*

După sterilizarea urinilor, urocultura de control se va face la 7, 14, 30 zile şi apoi lunar, timp de 6 luni. Uroculturile negative permit afirmarea vindecării. Dacă după 14 zile de tratament corect nu avem rezultate bune trebuie cercetaţi cu atenţie eventualii factori favorizanţi.

k) *Evoluţie*

PNA necomplicată are o evoluţie favorabilă, răspunde la tratamentul corect efectuat în peste 90% dintre cazuri.

l) *Complicaţii*:

- pionefrita (abcesul renal);
- perinefrita supurată (flegmonul perinefretic);
- necroza papilară (colică renală, hematurie, bacteriurie, eliminare de sfaceluri în urină);
- septicemie;
- insuficienţa renală acută.

12.5.4. *ITU în sarcină*

a) Infecţiile urinare la femeia gravidă au unele *particularităţi*:

- este patologia cea mai frecventă în sarcină (3-10% dintre femeile gravide);
- risc crescut de pielonefrită acută (la femeia gravidă, aproximativ 25% dintre infecţiile urinare joase netratate se complică cu pielonefrită acută);
- posibilitatea apariţiei complicaţiilor obstetricale:

- riscul de prematuritate este crescut la femeia a cărei sarcină se complică cu infecţii urinare,
- hipotrofia fetală este mai frecventă în caz de infecţii rebele la tratament,
- pielonefrita acută cu sindrom septicemic poate fi responsabilă de moartea *in utero*.

b) *Factorii favorizanţi* ai ITU sunt:
- factori hormonali – progesteronul şi estrogenii:
  - *progesteronul* scade tonusul fibrelor musculare netede, în particular peristaltismul ureterelor ducând la dilatarea bazinetelor şi ureterelor – hidronefroza gravidică. *Estrogenii* favorizează hiperemia trigonului vezical şi aderenţa germenilor la nivelul celulelor epiteliale ale tractului urinar;
- factori mecanici:
  - odată cu dezvoltarea sarcinii, uterul gravid exercită o compresie asupra vezicii şi a ureterelor, mai importantă pe partea dreaptă, iar împingerea vezicii spre abdomen de către uterul gravid poate explica golirea incompletă în timpul micţiunii sau refluxul vezicoureteral, care este mai semnificativ în trimestrul trei de sarcină;
- factori fizico-chimici:
  - urina gravidică are o concentraţie crescută de acizi aminaţi şi zaharuri, este alcalină, favorizând dezvoltarea germenilor;
- factori nespecifici:
  - activitatea sexuală, igiena deficitară, anomalii de tract urinar etc.

c) Forme clinice:
- bacteriuria asimptomatică semnificativă (prezenţa de germeni $\geq 10^5$/ml într-un eşantion de urină proaspăt recoltată);
- cistita acută;
- pielonefrita acută.

Determinarea bacteriuriei la gravide se face la sfârşitul trimestrului I, începutul trimestrului II de sarcină. În plus, controlul urinii prin bandeletă reactivă şi ECBU va fi sporit la femeia diabetică sau în caz de antecedente de infecţie urinară. Tratamentul bacteriuriei asimptomatice previne într-o proporţie destul de mare (80%) PNA gravidică.

Cistita este mai frecventă în trimestrul II de sarcină, răspunde destul de bine la tratament, iar vindecarea acesteia va fi controlată prin urocultură la o săptămână de la sfârşitul tratamentului, şi apoi lunar. Reapariţia infecţiei după terminarea tratamentului impune efectuarea unei antibiograme corecte pentru alegerea celui mai bun antibiotic la care germenul să fie sensibil, cercetarea unei afecţiuni urologice concomitente, antibioterapie prelungită 14-21 de zile. Apariţia unei infecţii la distanţă, cu alt germene, impune terapia specifică conform antibiogramei.

Pielonefrita acută apare în special în lunile a 5-a şi a 9-a, putând îmbrăca un tablou clinic tipic sau oligosimptomatic.

Tratamentul ITU la gravide se face energic, deoarece ele comportă un dublu risc: pentru mamă, risc de septicemie, coagulare intravasculară diseminată, ruptură

prematură de membrane, pielonefrită cronică, insuficienţă renală cronică, iar pentru făt hipotrofie fetală, moarte în uter, moarte neonatală, infecţie neonatală, naştere prematură. Se vor administra antibiotice cu menţiunea că vor fi evitate drogurile ce pot afecta fătul (nu se vor administra chinolone, aminoglicozide, cotrimoxazol). Când nu dispunem de rezultatele antibiogramei, se pot utiliza aminopenicilinele, cu sau fără inhibitor de beta-lactamază, dar, ţinând cont de rezistenţa actuală a *E. coli*, se preferă o cefalosporină orală. În caz de alergie la cefalosporină se poate recurge la nitrofurantoin (mai puţin în ultima lună de sarcină). În caz de obstrucţie urinară cu hidronefroză se impune dezobstrucţia prin montarea unei sonde JJ ureterale. În unele cazuri este necesară întreruperea sarcinii.

Durata tratamentului: în bacteriuria asimptomatică izolată 3 zile, în bacteriuria asimptomatică asociată cu piurie 5 zile, în cistite 7-10 zile, în PNA 14 zile, uneori până la 6 săptămâni. Tratamentul iniţial în PNA se va face întotdeauna în mediu spitalicesc pe cale parenterală cu o cefalosporină de generaţia a 3-a, continuat ulterior cu un antibiotic per os. Supravegherea tratamentului se face prin ECBU la 48-72 de ore după debutul tratamentului, la o săptămână după oprirea tratamentului, apoi o dată pe lună până la naştere.

Capitolul 13

Bolile genetice în nefrologie

Irina Mititiuc, Liviu Segall,
Gabriel Veisa, Maria Covic

13.1. Boala polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă

13.1.1. *Definiţie. Epidemiologie. Patogenie*

Boala polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă (ADPKD) este una dintre cele mai frecvente boli genetice. Prevalenţa sa este estimată la 1/1.000 de locuitori la populaţia caucaziană. ADPKD este responsabilă de 7-10% dintre cazurile de boală cronică de rinichi terminală (BRCT) care necesită tratament substitutiv (dializa şi/sau transplantul renal).

Transmiterea bolii este monogenică, autosomal dominantă, cu penetranţă completă (gena patologică este transmisă la 50% dintre descendenţii posibili). Există cel puţin trei gene diferite care pot determina această boală: PKD_1, PKD_2, PKD_3, gravitatea bolii fiind diferită pentru gene distincte; manifestările cele mai diverse şi cea mai rapidă progresie a suferinţei renale se înregistrează la cei cu PKD_1.

Polichistoza renală este manifestarea principală a bolii, prezenţa sa fiind obligatorie pentru diagnosticul ADPKD. Apariţia şi creşterea chisturilor este indusă de produsul genei patologice *policistina 1/policistina 2*. S-a demonstrat că acest produs genic contribuie la monitorizarea interacţiunii intercelulare şi dintre celulă şi matricea extracelulară. Rezultantele perturbării acestor interacţiuni sunt: celula epitelială tubulară anormală de la nivelul epiteliului chistic – incomplet diferenţiată, care continua să prolifereze (dispariţia inhibiţiei de contact) şi să secrete lichid către interiorul chistului depăşind capacitatea de drenaj a acestuia, apoptoza celulară precoce, alterarea calităţii matricei extracelulare. Proliferarea celulară excesivă are drept consecinţă invazia şi distrucţia ţesutului renal din jurul chistului explicând parţial instalarea şi progresia insuficienţei renale.

Proliferarea celulară excesivă implică şi celulele producătoare de renină, pacientul ADPKD având, în consecinţă, un potenţial mare de răspuns prin secreţie de renină, şi celulele producătoare de eritropoietină ceea ce explică absenţa sau nivelul redus al anemiei odată cu instalarea disfuncţiei renale.

13.1.2. *Manifestările ADPKD*

ADPKD este o *boală sistemică* care evoluează cu afectare pluriviscerală (rinichi, ficat, pancreas, vase, valvule).

13.1.2.1. *Afectarea renală*

Afectarea renală în ADPKD este secundară în principal dezvoltării progresive de chisturi multiple în cei doi rinichi. Ea se caracterizează prin instalarea unei insuficienţe renale lent progresive. *Hipertensiunea arterială* ocupă un loc aparte printre manifestările „extrarenale". Iniţierea hipertensiunii arteriale se face la nivel renal prin ischemia determinată de compresiunea exercitată de chisturile renale asupra vaselor din vecinătate şi cu contribuţia capitalului mare de celule producătoare de renină. În acelaşi timp, hipertensiunea arterială reprezintă factor de progresie al suferinţei renale, grăbind evoluţia către IRC a pacienţilor ADPKD hipertensivi, şi factor de risc vascular adăugând comorbiditatea cardiovasculară la boala de bază. Hipertensiunea arterială se întâlneşte la 75-80% dintre pacienţii ADPKD.

Frecvent apar *complicaţii renale*: *hematurie macroscopică* (extraglomerulară determinată fie de sângerarea de la nivelul peretelui chisturilor, fie de litiaza renală care se asociază adesea), *infecţie intrachistică*. Orice infecţie urinară la pacientul cu ADPKD trebuie considerată complicată, cu potenţial de a se complica cu *infecţie intrachistică*. Aceasta evoluează cu simptome şi semne tipice de infecţie urinară înaltă – dureri lombare, febră, frisoane, leucocitoză cu PMN, dar inconstant (funcţie de păstrarea comunicării dintre chistul infectat şi căile urinare) cu leucociturie, hematurie, bacteriurie.

13.1.2.2. *Manifestările extrarenale în ADPKD*

a) Chisturile hepatice reprezintă cea mai frecventă polichistoză extrarenală, se dezvoltă mai tardiv decât cea renală, în special, la femei. Atingerea hepatică este cel mai adesea asimptomatică însă poate evolua cu complicaţii determinate de infecţie şi compresiune. Atingeri chistice mai rare pot fi decelate la nivelul pancreasului, veziculelor seminale. Acestea sunt, de obicei, asimptomatice.

b) Manifestările extrarenale non-chistice pot fi exprimate prin anevrismele arterelor cerebrale, arterele coronariene, aorta toracică sau abdominală (mai rar), prolaps de valvă mitrală, diverticuloză colică. *Anevrismele vasculare cerebrale* sunt prezente la 20-30% dintre pacienţii ADPKD, de 5 ori mai frecvente decât în populaţia generală. Sunt simptomatice sau nu. Există agregabilitate familială specifică pentru această localizare; pacientul ADPKD care provine dintr-o familie în care există un caz cu anevrism vascular cerebral are risc de 5 ori mai mare faţă de alţi pacient ADPKD de a dezvolta aceeaşi complicaţie vasculară.

13.1.3. *Diagnostic şi mod de prezentare*

Diagnosticul se stabileşte cel mai frecvent la adultul tânăr (mai rar individul vârstnic) în următoarele circumstanţe:

- apariţia unor complicaţii generate de prezenţa polichistozei renale – dureri lombare, hematurie macroscopică, colică renală, infecţia unui chist;
- descoperirea întâmplătoare a chisturilor renale cu ocazia unui examen sistematic sau în cadrul anchetei familiale;
- complicaţii cauzate de manifestările extrarenale: accidente vasculare cerebrale prin ruptură de anevrisme vasculare, chisturi hepatice simptomatice;
- evaluarea etiologică a unei retenţii azotate.

Diagnosticul de polichistoză renală se stabileşte ecografic. Cel mai adesea, la pacienţii simptomatici se evidenţiază rinichi de dimensiuni mari cu multiple chisturi distribuite bilateral.

Au fost propuse criterii de diagnostic pozitiv pentru ADPKD, în cadrul anchetei familiale după diagnosticarea cazului princeps:

- vârsta ≤ 30 de ani: examenul ecografic evidenţiază cel puţin două chisturi renale (uni- sau bilateral);
- vârsta între 30 şi 60 ani: examenul ecografic arată cel puţin două chisturi în fiecare rinichi;
- peste 60 de ani: cel puţin 4 chisturi în fiecare rinichi; la această vârstă chisturile solitare uni- sau bilaterale sunt frecvente;
- înaintea vârstei de 30 de ani, o ecografie normală nu exclude diagnosticul; tomografia computerizată are o sensibilitate superioară;
- asocierea manifestărilor extrarenale caracteristice este intens sugestivă;
- în toate cazurile este indispensabil un arbore genealogic complet şi detaliat.

13.1.4. *Evoluţie*

ADPKD prezintă o expresivitate fenotipică variabilă în mare parte explicată de variabilitatea genotipică. Manifestările extrarenale apar sau nu în diferite combinaţii şi cu diferite grade de gravitate chiar la membrii afectaţi din cadrul aceleiaşi familii. De asemenea, complicaţiile de la nivelul chisturilor renale. În consecinţă pacienţii pot fi simptomatici de la naştere sau asimptomatici până în decada a opta de viaţă. Există o mare variabilitate şi în ceea ce priveşte viteza de degradare a funcţiei renale. Unii indivizi ADPKD necesită terapie de substituţie renală din decada a doua-a treia de viaţă, alţii nu dezvoltă IRC sau nu progresează pâna la IRCT. Între aceste extreme se situează marea majoritate a pacienţilor ADPKD la care boala intră în

scenă, de obicei, prin complicaţii ale chisturilor renale la vârsta de adult tânăr şi funcţia renală se degradează lent, necesitând terapie de substituţie în decada a cincea – a şasea de viaţă. *Factorii de risc* pentru evoluţia spre IRCT: gena PKD_1, HTA, rinichi de talie mare (cu cât rata de creştere a volumului renal este mai mare, cu atât viteza de deteriorarea a funcţiei renale este mai mare).

13.1.5. *Tratament*

Pentru conservarea funcţiei renale se impune tratament:

- *antihipertensiv:* valoarea-ţintă – TA ≤ 130/85 mmHg; pot fi utilizate IEC, sartani (cu controlul funcţiei renale după începerea tratamentului), betablocante, diuretice; .
- *antiproteinuric;*
- hipocolesterolemiant;
- antiinfecţios;
- terapie de reducere a vitezei de creştere a volumului renal.

La un nivel comparabil de reducere a presiunii arteriale şi a proteinuriei, la pacientul ADPKD spre deosebire de cel fără ADPKD, se înregistrează un declin mai rapid al funcţiei renale. Se pare că pacientul ADPKD nu beneficiază de aceeaşi protecţie prin medicaţia ce interferează cu axul renină-angiotensină-aldosteron. Dată fiind corelaţia dovedită dintre rata de creştere a volumului renal şi cea de degradare a funcţiei renale, se consideră că agenţii terapeutici care încetinesc creşterea sau chiar determină micşorarea chisturilor încetinesc evoluţia către BRCT.

În interiorul chisturilor s-a demonstrat o intensă activitate hormonală: ADH, factorul epidermal de creştere, substanţe lipofile ce induc acumularea de cAMP, toate acestea determinând acumularea de lichid intrachistic şi proliferare celulară crescută. Există agenţi terapeutici (aflaţi încă în studiu) ce interferează cu aceste mecanisme: antagonişti de receptori de vasopresină (V2RA), rapamicină, somatostatin (inhibă secreţia de clor către interiorul chistului şi reduc umplerea chisturilor), inhibitorii de caspasă (interferează cu proliferarea celulară);

- *tratament medical al litiazei renale;*
- *tratament chirurgical* (minim invaziv sau invaziv) al litiazei renale, al chisturilor renale sau hepatice complicate;
- puncţionare transcutană ecoghidată cu evacuare şi sclerozare a chisturilor, complicate prin infecţie sau hemoragie, intervenţie laparoscopică – marsupializarea chisturilor, litotriţie extracorporeală, nefrolitotomie, nefrectomie.

Bibliografie

- Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int.* 2005; 67(4): 1234-47.
- Joly D, Ishibe S, Nickel C, Yu Z, Somlo S, Cantley LG. The polycystin 1-C-terminal fragment stimulates ERK-dependent spreading of renal epithelial cell. *J Biol Chem* 2006; 281(36): 26329-39
- Walz G. Therapeutic approaches in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): is there light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1752-1757
- Covic Mircea, Covic Adrian. Boala polichistică renală autosomal dominantă. Iaşi, Polirom 1999
- Grantham Jared J, Winklhofer Franz. Cystic Diseases of the Kidney. In *The Kidney* (7th edition). Barry M Brenner (ed.). Saunders, Philadelphia 2004.
- Godela M Fick Brosnahan, Tevfik Ecder and Robert W Schrier. Polycystic Kidney Disease. In *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (7th ed.). Robert W. Schrier (ed.). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001.

13.2. Alte nefropatii ereditare

13.2.1. *Sindromul Alport*

Sindromul Alport este o boală glomerulară genetică, asociată adesea cu surditate şi leziuni oculare. Prevalenţa sa este 1 : 50.000 naşteri. Se află la originea a 1-2% din totalul cazurilor de insuficienţă renală cronică terminală (IRCT) în ţările occidentale.

În 85% dintre cazuri, transmiterea este *dominantă, legată de cromozomul X*. Ca urmare, boala afectează copiii de sex masculin, gena anormală fiind moştenită de la mamă. Femeile purtătoare pot fi asimptomatice sau prezintă doar o hematurie izolată, fără a dezvolta insuficienţă renală. Mult mai rar, transmiterea este *autosomal recesivă*, caz în care sunt afectaţi în mod egal copiii de ambele sexe, iar gena poate fi moştenită de la oricare dintre cei doi părinţi.

> Defectul genetic interesează *colagenul de tip IV*, un component esenţial al membranelor bazale. Acest colagen este constituit din trei lanţuri alfa, care sunt, la rândul lor, de 6 tipuri, codificate de 6 gene denumite COL4A1-COL4A6, situate pe trei cromozomi diferiţi: A1 şi A2 – pe cromozomul 13, A3 şi A4 pe cromozomul 2, A5 şi A6 pe cromozomul X. Lanţurile A1 şi A2 se găsesc pe toate membranele bazale ale organismului, iar mutaţiile acestora sunt letale la embrion. Lanţurile A3-A6 se găsesc doar pe unele membrane bazale, precum cele renale, cohleare şi oculare.

În sindromul Alport cu transmitere dominantă legată de X, gena mutantă este COL4A5. Această anomalie împiedică nu numai formarea lanţului alfa-5, dar şi încorporarea lanţurilor alfa-3 şi alfa-4 în structura colagenului IV. Ca urmare, acest colagen anormal este format dintr-un exces de lanţuri alfa-1 şi alfa-2, ceea ce îi

conferă o susceptibilitate crescută la proteoliza enzimatică, de unde rezultă fragmentarea membranei bazale glomerulare (MBG) şi, în final, glomeruloscleroză. În cazurile cu transmitere autosomal recesivă sunt afectate lanţurile alfa-3 şi alfa-4, ale căror gene sunt situate pe cromozomul 2, dar consecinţa este aceeaşi: formarea unui colagen IV anormal şi a unei MBG fragile.

La examenul *histologic*, în microscopie optică (MO), glomerulii apar normali în faza precoce a bolii, dar cu vârsta leziunile progresează: la 10 ani se evidenţiază leziuni în 30% dintre glomeruli, iar la 30 ani, în 90%. Aceste leziuni sunt nespecifice: iniţial hipercelularitate mezangială, apoi glomeruloscleroză focală, asociată cu infiltrate interstiţiale. Examenul în imunofluorescenţă (IF) este, de regulă, negativ. În schimb, *microscopia electronică (ME) arată aspecte caracteristice*: iniţial, subţierea uniformă a MBG (care se întâlneşte şi în boala membranelor bazale subţiri), dar în stadii mai avansate apare *fragmentarea longitudinală a MBG*, ce capătă un aspect laminat, cu zone clare în interior care conţin granule electron-dense. Astfel de leziuni se pot întâlni şi la nivelul membranelor bazale tubulare proximale şi distale. *Imunohistochimia*, utilizând Ac monoclonali antilanţuri alfa, permite precizarea defectului genetic: absenţa totală (în peste 80% dintre cazuri) sau parţială, în proporţii variabile (în aproape 20%) a lanţurilor alfa-5, alfa-3 şi alfa-4.

Clinic, boala se manifestă prin *hematurie* microscopică (toate cazurile) şi episoade recidivante de hematurie macroscopică (60-70%). Progresiv, apare şi *proteinuria*, care poate ajunge până la *sindrom nefrotic* (*SN*) (1/3 dintre cazuri). *Insuficienţa renală* se instalează lent, ajungând la stadiul terminal până la vârsta de 15-35 de ani (mai rar, chiar la 50 de ani). Manifestarea extrarenală cea mai frecventă este *surditatea de percepţie*, cu evoluţie progresivă, de la o scădere minimă iniţială a auzului pentru frecvenţele înalte, până la surditate totală. Leziunile interesează predominant stria vasculară şi organul lui Corti. La jumătate dintre pacienţi apar şi *leziuni oculare*: *lenticonus* anterior (patognomonic pentru sindromul Alport şi asociat cu evoluţie rapidă a IRC), leziuni albicioase perimaculare retiniene (care nu alterează vederea), eroziuni corneene. Alte anomalii posibile sunt: disfuncţie plachetară (cu trombocite gigante), leiomiomatoză (esofagiană, genitală), cataractă.

Diagnosticul se bazează pe *istoricul familial* de insuficienţă renală şi surditate, care permite diagnosticul diferenţial cu alte cauze de hematurie macroscopică recidivantă, precum nefropatia cu IgA şi boala membranelor bazale subţiri. Antecedentele familiale pot lipsi în 15% dintre cazuri, în care diagnosticul necesită *biopsie cutanată* şi examen în IF cu Ac monoclonal anti-alfa 5 (care este negativ în sindromul Alport cu transmitere gonosomală, dar pozitiv în cel cu transmitere autosomal recesivă şi în boala membranelor bazale subţiri). În anumite situaţii (femei asimptomatice, cazuri incerte, sfat genetic, diagnostic prenatal), se recurge la *diagnosticul genetic molecular*, cu analiza directă a genei COL4A5.

Nu există tratament specific pentru sindromul Alport. Administrarea de IECA poate determina scăderea proteinuriei şi a ratei de progresie a IRC. Transplantul renal se poate complica foarte rar (4%) cu apariţia unei glomerulonefrite rapid progresive cu Ac anti-MBG.

13.2.2. *Boala membranelor bazale subţiri*

Denumită şi „hematuria familială benignă", este o boală genetică cu transmitere *autosomal dominantă*, consecinţă a unei anomalii a genei ce codifică lanţul *alfa 4* al colagenului de tip IV. Este o afecţiune relativ frecventă (1% din populaţie).

Examenul histologic glomerular este normal în MO, dar ME relevă *subţierea difuză a MBG* (150-225 nm, faţă de 350 nm la subiecţii normali). Examenul în IF cu Ac anti-alfa 3 şi anti-alfa 5 este pozitiv (diagnostic diferenţial cu sindromul Alport).

Se manifestă prin *hematurie* microscopică, descoperită fortuit la un examen de urină. Hematuria este, de obicei, persistentă, uneori macroscopică (1/3 dintre copii, foarte rar la adulţi). Proteinuria este absentă (la copil) sau minimă (50% dintre adulţi), iar funcţia renală este normală. Uneori apar dureri lombare (sindrom „lombalgie-hematurie"). Anamneza poate releva o hematurie izolată la un alt membru al familiei. Diagnosticul diferenţial se face cu nefropatia cu IgA şi cu sindromul Alport. Prognosticul este benign.

13.2.3. *Boala Fabry*

Este o boală genetică cu transmitere gonosomală (legată de X), care face parte dintre maladiile de stocaj lizozomale. Se caracterizează printr-un deficit genetic al unei enzime lizozomale, *alfa-galactozidaza* (α-Gal), care clivează reziduurile terminale α-galactozil ale glicosfingolipidelor (GSL) neutre. Consecinţa este *acumularea de glicosfingolipide*, în special, *globotriaosilceramidă* (GL-3), în diverse ţesuturi şi organe şi în pereţii vaselor sangvine. Au fost descrise peste 200 de mutaţii diferite ale genei α-Gal, situată pe braţul lung al cromozomului X, asociate cu o reducere totală sau parţială a activităţii enzimei.

Prevalenţa bolii este de 0,8 cazuri/100.000 locuitori. La bărbaţi, boala este aproape întotdeauna manifestă clinic, în timp ce la femei, ea poate fi asimptomatică sau cu expresie clinică modestă.

Depozite de GSL se pot găsi în cornee, cord (celule miocardice şi fibrocitele va' lare), rinichi (celule mezangiale, podocite, celule epiteliale tubulare), vase sangvine (celule endoteliale şi musculare netede vasculare) etc.

Boala debutează clinic de obicei în jurul vârstei de 10 ani, dar lipsa de specificitate a manifestărilor întârzie diagnosticul, care este stabilit, de cele mai multe ori, abia către 30 ani, când boala este deja avansată.

Manifestările clinice constau în:

- *semne generale*: astenie, fatigabilitate, episoade febrile;
- *manifestări cutanate*: angiokeratoame, hipohidroză;
- *manifestări oculare*: opacităţi corneene (care nu alterează acuitatea vizuală), cataractă, anomalii retiniene;

- *manifestări cardiace*: cardiomiopatie hipertrofică, tulburări de ritm şi conducere, prolaps de valvă mitrală, insuficienţă mitrală, cardiopatie ischemică precoce, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- *manifestări respiratorii*: sindrom obstructiv bronşic;
- *manifestări renale*: proteinurie, hematurie, lipidurie (globule de grăsime, cu aspect de *cruce de Malta* la examenul microscopic în lumină polarizată), diabet insipid nefrogen, sindrom Fanconi. Biopsia renală relevă depozite lipidice în toate celulele glomerulare, vasculare şi tubulare (în special în tubii proximali şi ansele Henle). Insuficienţa renală cronică terminală survine, de obicei, între decadele a treia şi a cincea de viaţă.
- *manifestări digestive*: episoade de diaree, dureri abdominale;
- *manifestări neurologice*: parestezii şi dureri ale extremităţilor („crize Fabry"), accidente vasculare cerebrale, sindrom vestibular, ataxie, depresie;
- *manifestări endocrine*: creştere şi pubertate întârziate.

Diagnosticul diferenţial include: artrita cronică juvenilă, sindromul Raynaud, eritromelalgia, lupusul eritematos sistemic, scleroza multiplă, apendicita, nevroza etc.

Diagnosticul la bărbaţi este confirmat prin măsurarea *activităţii α-Gal* în plasmă, leucocite sau fibroblaşti cutanaţi, care este scăzută < 15% faţă de normal. La femei asimptomatice, se poate măsura concentraţia *GSL urinare*. Diagnosticul prenatal necesită efectuarea unui cariotip şi dozarea α-Gal în vilii corionici.

În lipsa tratamentului, majoritatea pacienţilor decedează în decada a patra sau a cincea de viaţă, din cauza complicaţiilor renale, cardiace sau neurologice.

Tratamentul simptomatic se adresează: durerilor neuropatice (morfină – în timpul crizei; carbamazepină, fenitoină sau gabapentină – în scop profilactic), angiokeratoamelor (ablaţie cu laser), tulburărilor de ritm/conducere cardiace (antiaritmice, electrostimulare), bolii coronariene (angioplastie, *by-pass*), IRC terminale (dializă, transplant renal). După transplant, boala nu recidivează pe rinichiul grefat (care produce α-Gal normală).

Terapia de substituţie enzimatică a fost introdusă în practică în ultimii 5 ani. Există în prezent două preparate de α-Gal recombinantă umană: *Fabrazyme* şi *Replagal*, care se administrează în doze de 1 mg/kg şi, respectiv, 0,2 mg/kg, o dată la două săptămâni. S-a demonstrat că această terapie *reduce depozitele tisulare de GSL, stabilizează sau chiar ameliorează funcţia renală şi anomaliile cardiace, reduce sau vindecă durerile neuropatice*.

Bibliografie

- Brady RO, Schiffmann R: Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000; 284(21): 2771-5
- Cho ME, Kopp JB: Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(6): 583-93

- Kashtan CE. Familial hematuria due to type IV collagen mutations : Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Curr Opin Pediatr* 2004 ; 16(2) : 177-81.
- Kashtan CE, Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1998 Sep ; 9(9) : 1736-50
- Morgan SH, Grunfeld JP. Inherited disorders of the kidney. Oxford University Press, 1998
- Pescucci C, Longo I, Bruttini M, Mari F, Renieri A. Type-IV collagen related diseases. *J Nephrol* 2003 ; 16(2) : 314-6
- Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999 ; 56(2) : 760-75
- Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1169–1178

Capitolul 14

Insuficienţa renală acută

Adrian Covic, Paul Gusbeth-Tatomir, Carmen Volovăţ

14.1. Definiţie

Insuficienţa renală acută (IRA) se defineşte ca o reducere bruscă a funcţiei renale, măsurată prin declinul ratei de filtrare glomerulară (RFG), în decurs de *câteva ore până la câteva zile*. Acest declin al funcţiei renale survine, de regulă, pe rinichi anterior indemni, însă poate apărea şi la pacienţi cu disfuncţie renală preexistentă. IRA se manifestă prin retenţia ureei, creatininei şi a altor produşi de catabolism proteic excretaţi în mod normal de către rinichi. Până de curând, au existat numeroase controverse privind definirea IRA funcţie de *nivelul* creşterii retenţiei azotate (s-au utilizat definiţii foarte variabile, de la creşterea cu 0,50 mg/dl sau cu 25-50% a creatininei serice faţă de valorile anterioare, până la reducerea bruscă a RFG cu 25-50%). Un consens internaţional recent a clarificat şi standardizat definiţia IRA, ţinând cont de riscul pentru aceasta şi de evoluţia afecţiunii (*criteriile RIFLE* – acronimul indică *Risk of renal dysfunction ; Injury to the kidney ; Failure of kidney function*, *Loss of kidney function and End-stage kidney disease*). Această clasificare (vezi tabelul 1) este deosebit de utilă în special la pacienţii cu stare critică, internaţi în secţiile de terapie intensivă putând fi extinsă şi asupra celorlalte situaţii de IRA.

Astfel, conform criteriilor RIFLE, *IRA* se defineşte prin *creşterea rapidă a creatininei serice de 3 ori peste valorile bazale sau un nivel al creatininei serice ≥ 4mg/dl cu o creştere în valori absolute > 0.5 mg/dl* (această din urmă definiţie se aplică pentru IRA suprapusă pe insuficienţa renală cronică). Acelaşi consens stabileşte însă că *riscul de lezare renală* se defineşte deja de la o creştere a creatininei serice de 0,5 ori faţă de valorile bazale, iar *lezarea rinichiului* de la o creştere de două ori faţă de aceste valori. *Pierderea funcţiei renale* în cadrul IRA se defineşte ca insuficienţa renală persistentă > 4 săptămâni, iar *insuficienţa renală cronică terminală* (rezultată în cursul unei IRA severe) ca insuficienţa renală persistentă > 3 luni (vezi şi tabelul 1).

Deşi IRA severă se manifestă frecvent prin oligurie sau chiar anurie, în 50% dintre cazuri, volumul urinar este normal. Manifestările clinice sunt foarte variabile :

unii pacienţi sunt total asimptomatici, diagnosticul realizându-se prin decelarea retenţiei azotate în cursul investigaţiilor de laborator de rutină, în timp ce alţi pacienţi vor prezenta semne şi simptome de uremie severă.

Tabelul 1. *Definiţia modernă a insuficienţei renale acute utilizând criteriile RIFLE*

Element clinic definit	Criterii în funcţie de rata filtrării glomerulare	Criterii în funcţie de debitul urinar
Risk (risc de IRA)	↑ Crea s. cu 50% sau ↓ RFG cu 25%	↓ DU < 0,5 ml/kg/ora × 6 ore
Injury (lezare renală)	↑ Crea s. × 2 sau ↓ RFG cu >50%	↓ DU < 0,5 ml/kg/ora × 12 ore
Failure (insuficienţă renală)	↑ Crea s. × 3 sau ↓ RFG cu >75% sau Crea s. ≥ 4 mg/dl (cu o creştere acută ≥ 0,5 mg/dl)	↓ DU < 0,3 ml/kg/ora × 24 de ore (oligurie) sau anurie × 12 ore
Loss (pierderea funcţiei renale)	IRA persistentă = pierderea completă a funcţiei renale pentru > 4 săptămâni	
ESRD (insuficienţă renală terminală)	Pierderea completă a funcţiei renale pentru > 3 luni	

Notă: *Pacientul poate îndeplini criteriul referitor la RFG, sau la debitul urinar, sau ambele (în clasificare se va utiliza criteriul de severitate mai mare).*

14.2. Epidemiologie

Incidenţa reală a IRA este greu de precizat exact, ca urmare a inomogenităţilor în definirea acesteia şi a categoriilor diferite de pacienţi care pot suferi declinul acut al funcţiei renale. În comunitate, incidenţa IRA este < 1%, iar frecvent, IRA este uşoară (funcţională). Într-un spital cu profil general, între 1 şi 5% dintre pacienţi prezintă la internare sau dezvoltă în cursul spitalizării IRA (din cauza unor factori iatrogeni - medicaţie nefrotoxică şi infecţii nosocomiale). În secţiile de terapie intensivă, incidenţa IRA este mult mai mare - de 20-50%, aceşti pacienţi având de regulă un prognostic mai rezervat decât cei fără disfuncţie renală. La pacienţii cu intervenţii percutanate coronariene, incidenţa IRA este de 3%; aceşti pacienţi prezintă însă o mortalitate triplă faţă de cei care nu suferă de disfuncţie renală postintervenţie.

14.3. Fiziopatologie

IRA reprezintă consecinţa unor insulte ischemice şi nefrotoxice, frecvent, acestea acţionând într-un mod aditiv sau sinergic. Fiziopatologia necrozei tubulare acute de etiologie ischemică parcurge mai multe faze: *prerenală*, de *iniţiere*, de *extensie*, de *menţinere* şi, în fine, de *reparaţie*. În cursul fazei de iniţiere, datorită hipoperfuziei severe, aportul de oxigen se reduce dincolo de pragul necesar funcţiei şi structurii tubulare. În consecinţă, se pierde „marginea în perie" a celulelor tubulare proximale. Se produce ruperea citoscheletului de actină şi a legăturilor intracelulare, împreună cu redistribuirea proteinelor transportoare (cum ar fi Na-K-ATP-aza, care migrează la suprafaţa apicală). Rezultă pierderea polarităţii celulare şi a funcţiei de transport a solviţilor. Moleculele de adeziune (cum ar fi integrinele) se redistribuie în mod similar, de la suprafaţa bazală a celulelor către suprafaţa luminală, astfel încât celulele tubulare se desprind în lumen. Aceste celule desprinse vor forma cilindrii epiteliali, responsabili de *obstrucţia intratubulară*, factor contributor major la reducerea RFG (vezi figura 1). Desprinderea celulelor tubulare duce la denudarea membranei bazale tubulare, permiţând *retrodifuzia filtratului glomerular*, un alt mecanism de reducere a RFG. Ca urmare a hipoperfuziei renale, dar şi a lezării tubulare (feedback tubuloglomerular) se produce o *vasoconstricţie intrarenală intensă*, având drept consecinţă de asemenea declinul RFG.

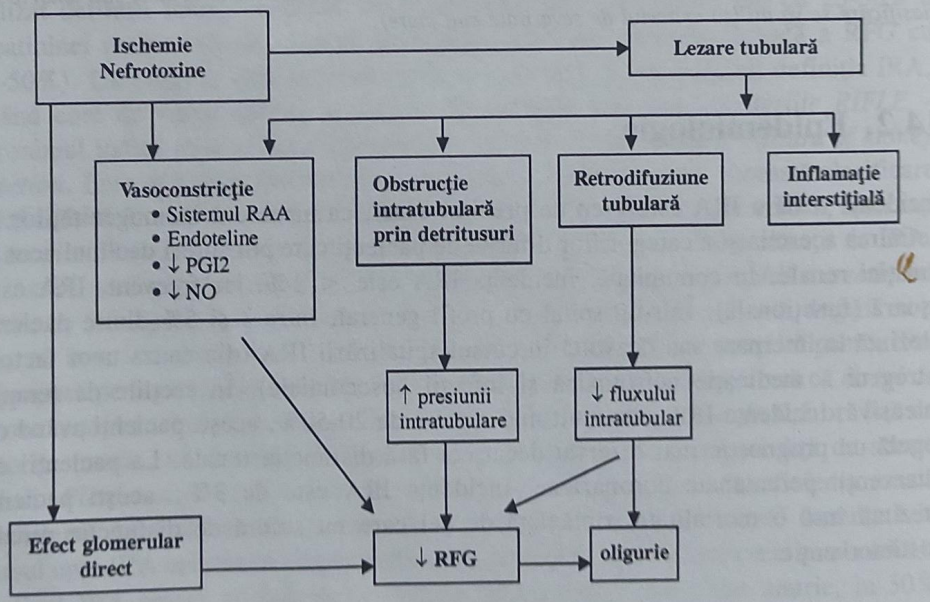


Figura 1. *Mecanisme fiziopatologice ale lezării renale acute*

În cursul fazei de iniţiere, leziunile ischemice la nivelul miocitelor vasculare şi a celulelor endoteliale duc la modificări fiziopatologice *microvasculare* care contribuie la fazele de extensie şi de menţinere a NTA. În mod particular, hipoperfuzia medulară severă joacă un rol în patogeneza NTA ; fiziologic există o hipoperfuzie medulară, acest segment fiind deosebit de vulnerabil la insulte ischemice.

În fazele de extensie şi de menţinere există o contribuţie majoră a *fenomenelor inflamatorii locale* la patogeneza NTA. Lezarea şi activarea celulelor endoteliale dezechilibrează balanţa dintre substanţele vasodilatatoare (NO, prostacicline) şi cele vasoconstrictoare (endotelină, tromboxani) în favoarea celor din urmă. Se activează, de asemenea, aderenţa şi coagularea leucocitară. Aceste modificări sunt evidente în capilarele peritubulare din medulara externă, accentuând în continuare hipoperfuzia şi lezarea tubulară în faza de extensie.

Activarea endotelială determină, de asemenea, infiltrarea leucocitară şi acţiunea citotoxică. Leucocitele infiltrate exacerbează obstrucţia şi hipoperfuzia din microcirculaţie, cu eliberarea de citokine citotoxice, specii reactive de oxigen şi enzime (elastaze, proteaze).

În faza de recuperare, celulele tubulare rămase viabile se *diferenţiază*, *proliferează şi migrează* de-a lungul membranei bazale tubulare, în vederea restabilirii continuităţii epiteliale. Celulele acestea au apoi capacitatea de a se rediferenţia, restabilind polaritatea epitelială normală şi funcţiile de transport tubular. În paralel are loc şi reparaţia leziunilor endoteliale, cu restaurarea perfuziei renale normale.

14.4. Etiologia IRA

Etiologia IRA este diversă, pe primele locuri aflându-se hipovolemia absolută şi relativă, precum şi agresiunea toxică directă a epiteliului tubular, acestea fiind, de altfel, principalele cauze de *necroză tubulară acută*, forma comună de IRA intrinsecă. Frecvent, etiologia IRA este multifactorială, acelaşi pacient suferind degradarea funcţiei renale din cauza, de exemplu, deshidratării, acţiunii medicamentelor care interferează cu autoreglarea renală (AINS, IECA) şi a celor nefrotoxice directe (aminoglicozide) şi sepsis-ului.

În funcţie de cauza şi sediul agresiunii renale, IRA se clasifică în *prerenală* (funcţională), *intrinsecă* (renală) şi *postrenală* (obstructivă). Principalele cauze de IRA în funcţie de această clasificare sunt redate în tabelul 2. Majoritatea (40%) cazurilor de IRA sunt cauzate de necroza tubulară acută (NTA), urmate de IRA funcţională (20%), IRC acutizată (15%, de regulă, tot prin IRA funcţională sau NTA), obstrucţiei de cauză urologică (10%), glomerulopatii, vasculite sistemice, boli microvasculare (5%), nefrite interstiţiale acute (2%), alte cauze (8%).

Tabelul 2. *Clasificarea etiopatogenică a IRA*

IRA prerenală (*funcţională*)

1. *prin hipovolemie* (aport lichidian redus, hemoragii, pierderi gastrointestinale, pierderi renale excesive, sechestrare în spaţiile extravasculare)
2. *prin debit cardiac scăzut* (insuficienţa cardiacă)
3. *prin alterarea perfuziei renale* (*vasodilataţie sistemică* – sepsis, antihipertensive în exces, anestezice; *vasoconstricţie renală* – catecolamine, supradozaj de ciclosporină; *sindrom hepatorenal*)
4. *prin afectarea autoreglării renale* (AINS, IECA, sartani)
5. *sindrom de hipervâscozitate* (mielom multiplu, policitemia vera)

IRA renală (*intrinsecă, parenchimatoasă*)

1. *necroza tubulară acută* – de cauză *ischemică* (toate cauzele persistente de IRA funcţională!) sau *toxică directă*, *endogenă* (mioglobinurie, hemoglobinurie, hiperuricemie severă) sau *exogenă* (etilenglicol, aminoglicozide, substanţe de contrast, cisplatină)
2. *obstrucţie intratubulară* (proteine anormale, acid uric, oxalaţi etc.)
3. *boli glomerulare severe* – de obicei GN rapid progresivă
4. *boli microvasculare* – vasculite sistemice, HTA malignă, sindrom hemolitic uremic, preeclampsie, CID
5. *boli macrovasculare* – stenoza/tromboza de arteră renală, embolism colesterolic, tromboza venei renale
6. *nefrita interstiţială acută – imunoalergică* (antibiotice, diuretice, AINS); *infecţioasă* (pielonefrita acută, leptospiroza, infecţiile cu hanta-virusuri, citomegaloviroza); *prin boli infiltrative* (limfoame, leucemii); *de însoţire a glomerulopatiilor*; *idiopatică*
7. *rejetul acut al grefonului renal*

IRA postrenală (*obstructivă*)

1. orice cauză de obstrucţie survenită acut, cu răsunet major pe ambii rinichi sau pe rinichiul unic morfologic/funcţional

14.5. Diagnosticul IRA

1. Tabloul clinic al IRA este extrem de variabil, în funcţie de tipul de agresiune asupra rinichiului. Esenţială în diagnostic rămâne *suspiciunea clinică*, dată de existenţa unei patologii acute sau a unui tratament recent care poate afecta brusc funcţia renală (sepsis, hipotensiune, hipovolemie, boală sistemică, nefrotoxice etc.; vezi tabelul 3). Suspiciunea clinică este întărită de *preexistenţa unei patologii cronice* care expune pacientul la un *risc crescut de IRA*: boală renală cronică, diabet zaharat, boală aterosclerotică, hipertensiune arterială.

Pacientul cu IRA poate prezenta:

- semnele şi simptomele unei boli sistemice sau generale;
- oligurie/anurie (doar în 50% dintre cazuri!);

- semne de hiper- sau deshidratare;
- semne sugestive pentru dezechilibre electrolitice şi acido-bazice (cauzate de acidoza metabolică, hiperkaliemie, hipo- sau hipernatremie) – vezi capitolul „Compartimentele lichidiene din organism";
- semne şi simptome cauzate de uremie (intoleranţă digestivă, encefalopatie uremică, astenie intensă etc.);
- lipsa totală a simptomelor în unele cazuri de IRA funcţională.

Tabelul 3. *Diagnosticul diferenţial al IRA funcţionale de IRA intrinsecă (necroza tubulară acută) în funcţie de indicii urinari*

Indice	IRA funcţională (prerenală)	IRA intrinsecă (necroza tubulară acută)
Sediment urinar	Sărac, cel mult cilindri hialini	Anormal
Densitate urinară	> 1.020	≈ 1.010
Osmolaritate urinară (mOsm/kg H_2O)	> 500	> 300
Sodiu urinar (mmol/l)	< 20	> 40
Fracţia de excreţie a sodiului	< 1	> 2
Fracţia de excreţie a ureei	< 35	> 35

Fracţia de excreţie a sodiului = (Na urinar × Crea serică/Na seric × Crea urinară) × 100;
Fracţia de excreţie a ureei = (ureea urinară × Crea serică/ureea sangvină × creatinina urinară × 100

2. *Afirmarea diagnosticului*. Odată formulată, suspiciunea clinică este dată de examenul paraclinic: produşii de retenţie azotată prezintă valori peste limitele superioare ale normalului şi cresc în dinamică de la o zi la alta. Diagnosticul precis va utiliza definiţia modernă a IRA, în funcţie de criteriile RIFLE (vezi mai sus şi tabelul 1), utilizând nivelul creatininei serice, RFG exprimată prin clearance-ul creatininic (vezi subcapitolul „Determinarea funcţiei excretorii renale") şi debitul urinar.

În viitor, pe lângă mijloacele clasice de diagnostic vor fi probabil utilizaţi markeri mai fideli ai funcţiei renale (de exemplu, cistatina C), precum şi markeri ai leziunii tubulare (interleukina 18, *kidney injury molecule 1*, *neutrophil gelatine-associated lipocalin* etc.).

3. *Diagnosticul diferenţial* se face cu boala renală cronică avansată (insuficienţa renală cronică):

- în IRA, rinichii sunt de dimensiuni normale;
- anemia este, de regulă, absentă;
- există documentaţia recentă a unei funcţii renale normale;
- leziunile de osteodistrofie renală (constatate radiologic) sunt absente în IRA;

- lipsesc modificările tegumentare din uremia cronică;
- HTA este, de regulă, absentă sau mai puţin severă; lezarea organelor-ţintă prin HTA este mai rară decât în boala renală cronică (BRC).

4. *Diagnosticul formei etiopatogenice* se iniţiază odată cu *ecografia renală*, care reprezintă o urgenţă la pacientul cu IRA; ecografia distinge cazurile de *IRA obstructivă*, prin evidenţierea hidronefrozei bilaterale (sau unilaterale pe rinichi unic morfologic/funcţional), al cărei tratament este radical diferit faţă de celelalte forme etiopatogenice (pacientul trebuie să se adreseze de urgenţă urologului). *IRA funcţională* se distinge de *IRA intrinsecă* (necroza tubulară acută constituită) cu ajutorul *indicilor urinari*, în cazul în care pacientul nu a primit anterior diuretice (vezi tabelul 3).

Examenul sumar de urină şi sedimentul urinar pot distinge între diversele forme de IRA intrinsecă:

- celule epiteliale, cilindri epiteliali, proteinurie minimă şi absenţa hematuriei în NTA;
- reacţie fals-pozitivă pentru hematurie la examenul sumar şi absenţa hematiilor la examenul microscopic al urinii;
- hematii deformate, cilindri hematici şi proteinurie moderată/severă în glomerulopatii, vasculite sistemice;
- leucociturie sterilă, eozinofilurie în nefrita interstiţială acută alergică.

5. *Puncţia-biopsie renală (PBR)* nu este în general indicată în IRA funcţională şi în necroza tubulară acută, deoarece nu oferă informaţii suplimentare faţă de cele cunoscute şi nu schimbă atitudinea terapeutică. În cazurile presupuse de NTA în care nu se instalează faza poliurică în 3 săptămâni de la insulta renală, PBR este indicată, deoarece este posibilă o leziune renală suplimentară faţă de cea prezumată. În cazurile în care IRA este însoţită de sindrom glomerular, PBR trebuie realizată de urgenţă, existând suspiciunea majoră de glomerulonefrită rapid progresivă/vasculită sistemică. În funcţie de semnele şi simptomele care însoţesc insuficienţa renală acută, nefrologul va indica explorări biochimice, serologice şi imagistice complexe (vezi capitolele dedicate examenului paraclinic în nefrologie).

6. *Diagnosticul complicaţiilor*

- *Complicaţiile cauzate de injuria renală iniţială* (de exemplu, prin şoc hipovolemic, sepsis, insuficienţă cardiacă severă);
- *Complicaţiile sindromului uremic acut* (în condiţiile diagnosticării tardive şi/sau a terapiei inadecvate):
  - complicaţiile infecţioase – prima cauză de mortalitate în IRA (30-70%), fiind favorizate de imunodeficienţă caracteristică uremiei: pneumonii, bronhopneumonii; infecţii urinare, infecţii de cateter; septicemii bacteriene sau micotice,
  - complicaţiile cardiovasculare:
    - edemul pulmonar acut (consecutiv hiperhidratării, mai rar disfuncţiei miocardice),

  - aritmii maligne (prin diselectrolitemie),
  - angor sau infarct miocardic acut (agravarea unei cardiopatii ischemice ignorate),
- complicaţiile hemoragice – prin anomalii ale hemostazei: hemoragie digestivă superioară, hemoptizii, sângerări la locul de inserţie a cateterului venos central,
- hiperkaliemia – cu manifestări ECG (T amplu, QT scurt, tulburări de conducere intraatriale, atrioventriculare, intraventriculare); la valori ale kaliemiei > 6,5 mEq/l există riscul de stop cardiac!
- denutriţia azotată (consecutivă intoleranţei digestive şi hipercatabolismului)

• Complicaţiile iatrogene:
- complicaţiile repausului prelungit la pat (escare, hipoventilaţie cu pneumonie de hipostază, tromboză venoasă profundă),
- complicaţiile datorate stresului şi/sau nutriţiei artificiale (esofagite peptice, ulcere digestive),
- complicaţiile manevrelor de îngrijire (pneumotorax – la montarea cateterului venos central, embolii pulmonare, flebite sau septicemii de cateter, infecţii intraspitaliceşti cu germeni rezistenţi); alergii şi intoleranţe medicamentoase,
- complicaţiile dializei: hipotensiune arterială, hemoragii, sindrom de dezechilibru dialitic, embolie gazoasă.

14.6. Forme clinice particulare de IRA

14.6.1. *IRA la substanţe de contrast iodate*

Într-o epocă în care manevrele de cardiologie intervenţională (angiografiile în special) sunt foarte frecvente, incidenţa nefropatiei la substanţe de contrast iodate creşte de asemenea. Administrarea substanţelor de contrast iodate (SCI) cu osmolaritate înaltă poate produce într-un număr semnificativ de cazuri IRA prin două mecanisme: *vasoconstricţie renală* (indusă de eliberarea endotelinei şi adenozinei) care determină ischemie la nivelul medularei renale şi *toxicitate tubulară directă* (prin eliberarea de radicali liberi de oxigen). Creşterea uşoară a creatininemiei este un eveniment frecvent după administrarea SCI. Totuşi, un declin semnificativ al funcţiei renale se înregistrează doar la pacienţii cu *factori de risc asociaţi*:

- boală renală cronică de orice cauză;
- insuficienţă renală acută de orice cauză;
- diabet zaharat şi nefropatie diabetică;
- insuficienţă cardiacă severă sau cu alte cauze de hipovolemie relativă sau absolută;
- mielom multiplu;
- administrare repetată de SCI la interval < 72 de ore;
- doze mari de SCI (> 125 ml); la pacienţii diabetici cu BRC însă, chiar doze de 20-30 ml pot determina IRA.

IRA debutează în mod caracteristic imediat după administrarea de SCI, fiind decelabilă la 24-48 de ore. În cele mai multe cazuri, azotemia este uşoară şi tranzitorie. Creşteri importante ale retenţiei azotate (care necesită dializă) se produc, de regulă, la pacienţii cu insuficienţă renală preexistentă sau multipli factori de risc asociaţi. De cele mai multe ori, IRA este reversibilă, reducerea persistentă a clearance-ului de creatinină fiind întâlnită doar la pacienţii cu IRC preexistentă. Diagnosticul diferenţial pune probleme doar la pacienţii cu ateroscleroză generalizată importantă, unde IRA apărută după angiografie se poate datora şi embolismului colesterolic.

Tratamentul IRA la SCI este în primul rând *profilactic*: hidratarea adecvată, per os şi/sau i.v. (cu ser fiziologic), pre- şi postintervenţie, previne frecvent dezvoltarea IRA. Alcalinizarea prin administrarea de bicarbonat de sodiu, concomitent cu hidratarea, este extrem de utilă. Administrarea pre- şi postintervenţie a unor antagonişti de adenozină (teofilină per os) şi de captatori de radicali liberi de oxigen (acetil-cisteina), deşi a dat rezultate inconstante, este recomandată datorită profilului modest al reacţiilor adverse la aceste substanţe şi costurilor reduse. Hemodializa profilactică, pentru îndepărtarea SCI, a dat rezultate modeste şi nu se recomandă de obicei. Hemofiltrarea îndepărtează SCI mai eficient, însă este o alternativă pretenţioasă logistic şi financiar, inaplicabilă pe scară largă. În schimb, în cazurile severe de IRA post-SCI, hemodializa acută este indicată, însă în vederea ameliorării sindromului de retenţie azotată, a dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acido-bazice consecutive insuficienţei renale.

14.6.2. *Sindromul hepatorenal*

Sindromul hepatorenal (SHR) reprezintă un tip particular de IRA la pacienţi cu boli hepatice severe (de regulă, ciroză hepatică), caracterizat prin:

- vasoconstricţie renală intensă (prin activare simpatică);
- vasodilataţie periferică;
- disfuncţie cardiacă, contribuind la hipoperfuzia renală;
- acţiunea unor citokine asupra patului vascular renal şi a altor organe.

Probabilitatea ca un pacient cirotic să dezvolte SHR este de 18% la 1 an şi de 39% la 5 ani după diagnosticarea afecţiunii hepatice. Totuşi, SHR este mai rar decât alte cauze banale de IRA (necroza tubulară acută şi insuficienţa renală funcţională), reprezentând doar 27% dintre cazurile de declin acut al funcţiei renale la cirotici.

Criteriile majore de diagnostic sunt reprezentate de:

- creatinină serică > 1,5 mg/dl care progresează în zile/săptămâni sau RFG < 40 ml/min (determinate prin colectarea urinii/24 de ore) la pacienţi cu boală hepatică acută sau cronică severă, însoţită de hipertensiune portală;
- absenţa oricărei alte cauze de IRA (SHR reprezintă un *diagnostic de excludere*);

- concentraţia sodiului urinar foarte redusă (< 10 mEq/l), în absenţa administrării de diuretice;
- absenţa îmbunătăţirii funcţiei renale după repleţie volemică (cu 1,5 litri dintr-o soluţie care expandează volumul plasmatic) şi întreruperea administrării diureticelor;
- proteinurie < 0,5 g/24 de ore şi fără elemente ecografice de uropatie obstructivă sau boală renală parenchimatoasă.

Criterii *adiţionale* de diagnostic (neobligatorii):

- volum urinar < 500 ml/24 de ore;
- sodiu urinar < 10 mEq/l;
- osmolalitate urinară > osmolalitate plasmatică;
- hematii urinare < 50/HPF;
- Na seric < 130 mEq/l.

Rinichiul pacientului cu suferinţă hepatică cronică funcţionează în contextul ischemiei corticale produsă de stimuli necunoscuţi ce determină vasoconstricţie, preferenţial la nivelul corticalei renale. Cu cât suferinţa hepatică este mai gravă, ischemia renală de fond este mai avansată; rinichiul este extrem de susceptibil la agresiunile suplimentare (instabilitate hemodinamică, paracenteză, terapie cu diuretice în doze mari, hemoragii digestive, medicaţie nefrotoxică, sepsis). PBR nu este indicată în SHR, studiile necroptice evidenţiind absenţa modificărilor morfopatologice renale severe (în SHR există doar vasoconstricţie intrarenală intensă).

Există *două forme clinice* ale sindromului hepatorenal:

- *SHR tip I* (*forma acută*) – caracterizată prin deteriorarea rapidă şi spontană a funcţiei renale (cel puţin dublarea nivelului creatininei serice iniţiale până la > 2,5 mg/dl sau o reducere a RFG cu 50% până la un nivel < 20 ml/min în mai puţin de două săptămâni). Această formă este întâlnită la pacienţii cu insuficienţă hepatică acută, hepatită acută etilică sau decompensare acută a cirozei hepatice. Pacienţii dezvoltă frecvent icter sever şi tulburări de coagulare. De obicei, este implicat un factor precipitant (paracenteza masivă, tratamentul intempestiv cu diuretice).
- *SHR tip II* (*forma cronică*) – se instalează insidios, afectând pacienţii cu hipertensiune portală şi ciroză hepatică decompensată. Aceşti pacienţi prezintă icter discret, însă evoluează cu ascită masivă, refractară la tratament.

Prognosticul SHR este dependent de gravitatea bolii hepatice (de obicei, sever), instalarea sa semnalizând, de regulă, un prognostic vital extrem de rezervat.

Tratament. Transplantul hepatic reprezintă singura soluţie terapeutică radicală pentru rezolvarea atât a insuficienţei hepatice, cât şi a IRA (sindromului hepatorenal). Cateterizarea venoasă centrală este obligatorie, facilitând managementul bilanţului hidric la aceşti pacienţi. Administrarea de diuretice va fi oprită. Tratamentul intensiv (vezi mai jos) este indicat doar la pacienţii cu şanse reale de a primi un grefon hepatic:

- *vasodilatatoarele renale*: dopamina, deşi în doză redusă determină vasodilataţie renală, nu s-a dovedit eficienţa în SHR; aceeaşi inutilitate a fost dovedită şi pentru analogii de prostaglandine administraţi sistemic;

- *vasoconstrictoarele sistemice* reprezintă cel mai promiţător tratament farmacologic în SHR, considerându-se că dacă se întrerupe vasodilataţia sistemică, se va ameliora vasoconstricţia renală. *Analogii de vasopresină* prezintă un efect vasoconstrictor intens prin acţiune asupra receptorilor V1 din celulele musculare netede ale peretelui vascular. Ornipresina, deşi eficientă în SHR, a fost abandonată din cauza efectelor ischemice sistemice severe la 30% dintre pacienţi. Terlipresina, un analog de vasopresină modern, în combinaţie cu administrarea de albumină umană, creşte TA şi ameliorează funcţia renală la 2/3 până la 3/4 dintre cazurile de SHR tip I, dar, mai ales, de tipul II. Incidenţa episoadelor ischemice sistemice este mai redusă (10-25%) în tratamentul cu terlipresină în comparaţie cu ornipresina. Avantajele terlipresinei sunt însă de scurtă durată, 80% dintre pacienţii trataţi care nu primesc un transplant hepatic decedând într-un interval de 3 luni;
- *alte terapii farmacologice: octreotide* (inhibitori ai glucagonului şi ai altor peptide vasodilatatoare), în combinaţie cu agonişti α-adrenergici de tip *midodrine* şi cu infuzia de albumină pare să determine un răspuns renal favorabil; administrarea de *noradrenalină* pe cale sistemică a dat rezultate promiţătoare, care vor trebui confirmate însă de alte studii;
- *shunt-ul transjugular intrahepatic porto-sistemic* (TIPS): TIPS reduce presiunea portală şi ameliorează anomaliile neuroumorale, precum şi funcţia renală în SHR. Supravieţuirea la 18 luni a pacienţilor cu SHR trataţi prin TIPS care nu sunt candidaţi pentru transplant hepatic este de circa 35%, net superioară celor trataţi convenţional. De asemenea, combinarea TIPS cu terlipresina, midodrine şi albumină umană a dat rezultate încurajatoare;
- *hemodializa şi hemofiltrarea* nu conferă un avantaj de supravieţuire în SHR; aceste tehnici sunt indicate doar la pacienţii cirotici la care diagnosticul de SHR este incert sau care prezintă IRA de alte cauze;
- *dializa hepatică (albuminică)* reprezintă o tehnică de epurare extracorporeală derivată din hemodializă, capabilă să înlăture atât substanţele hidrosolubile, cât şi pe cele legate de albumină, care se acumulează în insuficienţa hepatică. Principiul dializei hepatice pleacă de la prezumţia că înlăturând substanţele legate de albumină (acizi biliari etc.), se reduce efectul negativ al acestora asupra hepatocitelor (stabilizând funcţia hepatică) şi asupra altor organe, inclusiv asupra rinichilor. Studii preliminare indică un efect benefic al dializei hepatice asupra supravieţuirii la pacienţii cu SHR tip I, aceste date necesitând însă confirmare;
- *transplantul hepatic* (TH) reprezintă cel mai bun tratament actual al SHR la pacienţi selecţionaţi, realizând cura radicală atât a disfuncţiei hepatice, cât şi a celei renale. Anomaliile renale (hemodinamice şi de excreţie a sodiului) se normalizează la o lună după TH. Totuşi, spre deosebire de alţi pacienţi cu TH, cei cu SHR anterior prezintă complicaţii mai frecvente şi o supravieţuire mai modestă posttransplant.

14.7. Prognosticul IRA

Prognosticul *IRA funcţionale* este în general bun, depinzând de măsura în care se realizează corecţia rapidă şi adecvată a factorilor declanşatori. În NTA, prognosticul este variabil, depinzând de tipul şi numărul comorbidităţilor, precum şi de severitatea

bolii care a determinat IRA. Factorii de *prognostic nefavorabil* sunt: hipotensiunea arterială severă persistentă, şocul septic, necesarul de ventilaţie asistată, oliguria persistentă, insuficienţa altor organe, boala cauzatoare severă persistentă, vârsta înaintată etc. La pacienţii cu IRA din serviciile de terapie intensivă, mortalitatea poate ajunge la 50-80%. În IRA obstructivă, prognosticul depinde de înlăturarea în timp util a obstacolului şi de complicaţiile asociate (urosepsis etc.), fiind însă în general bun.

Prognosticul renal în NTA este variabil fiind, în general, bun la pacienţii cărora li se instituie tratament adecvat şi la care se înlătură riscul vital. Procesul de vindecare a rinichilor începe la 1-3 săptămâni după agresiunea iniţială şi poate dura până la 1 an. La circa 5% dintre pacienţi prezentând forme foarte severe de NTA, IRA este ireversibilă, pacientul dezvoltând insuficienţă renală cronică terminală. Un procent variabil, în general redus, pot rămâne cu o disfuncţie renală uşoară/moderată. În IRA obstructivă, prognosticul renal depinde de rapiditatea cu care se înlătură obstacolul pe căile urinare (în general, peste 55 de zile de la instalarea obstrucţiei), leziunile parenchimatoase determinate de către obstrucţie devenind ireversibile. Pacientul cu IRA recentă va fi urmărit ambulator cu atenţie în ceea ce priveşte funcţia renală şi eventualele tulburări hidroelectrolitice posibile în faza poliurică. De asemenea, trebuie ţinut cont de faptul că un pacient cu IRA în antecedente rămâne un pacient vulnerabil pentru noi episoade de IRA!

14.8. Tratamentul IRA

Obiectivele tratamentului la pacientul cu IRA sunt multiple, urmărind:

1. tratamentul complicaţiilor care îi ameninţă viaţa: hiperkaliemia şi edemul pulmonar acut;
2. restaurarea perfuziei renale; măsuri terapeutice generale pentru ameliorarea funcţiei renale;
3. măsuri terapeutice ce se adresează cauzei declanşatoare; măsuri terapeutice specifice diagnosticului etiopatogenic;
4. nutriţia adecvată a pacientului cu IRA; stabilirea necesităţilor hidroelectrolitice;
5. evaluarea indicaţiilor pentru iniţierea terapiei de substituţie a funcţiei excretorii renale; terapia de substituţie a functiei excretorii renale;
6. prevenirea şi tratamentul complicaţiilor, mai ales ale celor infecţioase, hemoragice şi cardiovasculare; corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acido-bazice;
7. monitorizarea evoluţiei şi a eficacităţii tratamentului;
8. evaluarea la distanţă a funcţiei/statusului renal.

14.8.1. *Tratamentul complicaţiilor ameninţătoare de viaţă*

a) *Hiperkaliemia* impune efectuarea de urgenţă a unei electrocardiograme. Dacă există semne electrocardiografice, hiperkaliemia este reală şi necesită tratament de urgenţă. În absenţa semnelor electrocardiografice, este posibilă pseudohiperkaliemia prin recoltarea şi prelucrarea incorectă (recoltare cu stază venoasă, scuturarea probei de sânge, prelucrarea probei cu întârziere), necesitând repetarea probei în condiţii corecte. Hiperkaliemia cu risc vital (potasiu de 6,5-7 mEq/l asociat cu modificări ECG), necesită iniţierea de urgenţă a dializei. Hemodializa reprezintă mijlocul cel mai eficient la o concentraţie a $K^+ \geq 7$ mEq/l; este obligatorie dacă hiperkaliemia se dezvoltă la pacienţi oligoanurici, rezistenţi la diuretice. Până la iniţierea hemodializei, tratamentul de urgenţă al hiperkaliemiei constă în:

- *răşini schimbătoare de ioni*, care fixează potasiu intestinal; se administrează per os sau, preferabil, pe cale rectală (clismă);
- *β-mimetice* (sub formă de spray, inhalaţii): isoprenalina i.v. (în cazul instalării unui BAV complet);
- *gluconat de calciu* i.v.; nu scade nivelul potasiului seric, însă protejează de aritmii cardiace;
- *bicarbonat de sodiu* izotonic (14‰) sau, preferabil, soluţie molară (8,4‰), 40-100 ml în 10-30 de minute; soluţia alcalină corijează acidoza metabolică, ceea ce are ca efect intrarea potasiului în celulă şi corectarea anomaliilor ECG. Se evită în stările de hiperhidratare severă;
- *glucoză hipertonă* 50% – 50 ml tamponată cu insulină (10 UI) administrată în perfuzie rapidă (60 de minute) pe cateter venos central – preferată în stările de hiperhidratare;
- *furosemid*: 120-240 mg i.v. (6-12 fiole!) – pentru a creşte excreţia urinară de potasiu; se utilizează în absenţa hipotensiunii/a hipovolemiei.

b) *Edemul pulmonar acut* (EPA) reprezintă o complicaţie severă, îndeosebi în condiţii de oligoanurie şi lipsă de răspuns la tratamentul diuretic. Cauza EPA este reprezentată întotdeauna de hiperhidratare, cordul putând fi indemn. Tratamentul EPA este cel clasic, la care se adaugă *ultrafiltrarea* (*îndepărtarea excesului de lichide*) *prin hemodializă de urgenţă*:

- *oxigenoterapie* cu debit crescut, administrat pe mască;
- *diuretice de ansă* (furosemid) administrat în doze mari, obligatorii în caz de insuficienţă renală severă: 240-500 mg i.v. (12-25 de fiole!) în 30-60 de minute;
- *venodilatatoare* şi *antihipertensive* administrate i.v. (nitroglicerina; blocante ale canalelor de calciu şi nitroprusiat de Na), în condiţiile unui puseu hipertensiv important; se va evita administrarea inhibitorilor enzimei de conversie, din cauza riscului de compromitere a hemodinamicii intrarenale şi, astfel, a accentuării IRA;
- *venesecţia* – câştigă timpul necesar introducerii unui cateter central şi al iniţierii dializei; este însă contraindicată la pacienţii anemici.

14.8.2. *Terapia de restaurare a perfuziei renale; măsuri terapeutice generale pentru ameliorarea funcției renale*

Restaurarea perfuziei renale este imperios necesară în IRA funcțională și chiar în NTA constituită. Se realizează în principal prin:

- înlăturarea cauzei care a dus la hipovolemie absolută sau relativă;
- hidratarea adecvată (de regulă, parenterală) în cazurile cu deshidratare;
- înlăturarea medicației care interferează cu autoreglarea renală (IECA, sartani, AINS); înlăturarea medicației nefrotoxice.

14.8.3. *Corecția rapidă a hipotensiunii arteriale (hTA) și/sau a hipovolemiei, prin umplere vasculară, sub controlul presiunii venoase centrale (PVC)*

a) *Dacă PVC < 2 cm H_2O*, volemia este insuficientă și se impune umplerea vasculară.

- *Accesul vascular* trebuie realizat prin flexule de calibru mare 14-16 G sau cateter central (de preferință, plasat în vena jugulară internă) inserat prin tehnica Seldinger.
- *Rata perfuziilor* trebuie să fie *maximală* (dependentă de diametrul accesului venos).
- Soluțiile utilizate trebuie să rămână în spațiul intravascular și să fie apropiate de compoziția fluidelor pierdute (care au determinat deshidratarea); se vor utiliza în acest sens:
  1. *soluții cu putere coloid-osmotică mare* (sânge, plasmă, albumină umană) sau *soluții izotonice* (clorură de sodiu, 0,9%, sau bicarbonat, 1,4%);
  2. *sângele* se va administra întotdeauna când Hb < 10 g/dl, iar *albumina*, când valoarea ei serică este < 25 g/dl;
  3. *nu* se vor administra niciodată soluții glucozate, deoarece prin metabolizarea glucozei, rezultă apă liberă, care scade tonicitatea mediului intravascular;
  4. *soluțiile bicarbonatate* sunt, în mod particular eficiente în prevenția/tratamentul stadiilor incipiente ale IRA datorate mioglobinuriei (de exemplu, în sindromul de strivire), hemoglobinuriei (hemoliză intravasculară masivă), hiperuricemiei severe (sindromul de liză tumorală); alcalinizarea urinii reduce semnificativ toxicitatea tubulară a acestor substanțe, iar în cazul acidului uric previne, în plus, precipitarea cristalelor de acid uric.

Nu a fost evidențiată o superioritate a soluțiilor coloidale sau a soluțiilor saline hipertone față de soluția salină izotonă, în ceea ce privește rata mortalității. Totuși, soluțiile coloidale sau saline hipertone corectează mai rapid TA și volumul circulator.

b) *Dacă PVC > 8 cm H_2O*, se oprește aportul sodat și se reconsideră situația; în formele cu hTA și PVC > 10 cm H_2O, se presupune existența unui șoc cu răsunet

cardiac şi se recurge la droguri cardiotonice sau/şi vasoactive. La pacienţii cu IRA funcţională (prerenală), diureza şi funcţia renală excretorie se vor ameliora semnificativ după corectarea volumului intravascular şi a TA.

La subiectul sănătos, *dopamina în doză redusă* (1-3 mg/kgc/zi) produce vasodilataţie renală, natriureză şi creşterea RFG. Pe baza acestor constatări, mult timp pacienţii cu IRA de diverse etiologii au fost trataţi cu dopamină în doză „renală". De fapt, aşa cum au arătat studii şi metaanalize recente, dopamina în doză „renală" *nu are nici un efect asupra funcţiei renale, necesităţii dializei, duratei spitalizării sau mortalităţii pacienţilor cu IRA*. Mai mult, la unii pacienţi, dopamina, chiar în doze reduse, poate precipita tahiaritmii, ischemia miocardică, reduce fluxul sangvin intestinal, deprimă tiroida şi suprimă funcţia limfocitelor T. Ca urmare, conform cunoştinţelor actuale, dopamina în doză renală nu este indicată în tratamentul sau prevenţia IRA. Dopamina în doze mari (5-15 mg/kgc/zi) poate fi necesară la pacienţii cu IRA aflaţi în stare de şoc hemodinamic.

Fenoldopam mesilat reprezintă un *agonist dopaminergic* cu acţiune scurtă asupra receptorilor D-1, determinând creşterea rezistenţei vasculare sistemice şi, simultan, creşterea fluxului sangvin renal. Fenoldopam administrat continuu în perfuzie intravenoasă *previne* leziunea renală acută, reduce necesarul de substituţie a funcţiei renale şi mortalitatea intraspitalicească la pacienţii cu IRA severă, internaţi în secţiile de terapie intensivă. De asemenea, fenoldopam s-a dovedit eficient în tratamentul hipertensiunii arteriale severe. Efectele adverse ţin în primul rînd de efectul vasodilatator sistemic (cefalee, rash cutanat, vertij, tahicardie), dar şi de creşterea presiunii intraoculare.

Diureticele de ansă sunt frecvent utilizate în tratamentul pacienţilor cu IRA. Furosemidul este un diuretic de ansă potent, având şi efect vasodilatator. Prezintă avantajul teoretic că, prin inhibarea transportului sodiului la nivelul ansei lui Henle, scade consumul de oxigen, reducând astfel potenţial injuria ischemică. Mai mult, prin creşterea fluxului urinar, acest diuretic ar reduce obstrucţia intratubulară şi retrodifuzia ultrafiltratului. Pe baza acestor supoziţii teoretice, ar fi de aşteptat ca diureticul de ansă să prevină IRA. În fapt, datele existente *infirmă acest efect preventiv*; mai mult, prin hipovolemia indusă de diuretic, acesta poate chiar precipita IRA!

În mod similar, utilizarea furosemidului în *tratamentul* IRA constituite nu are efectele scontate: diureticul nu accelerează faza de refacere, nu reduce necesarul de dializă şi nu reduce mortalitatea la pacienţii cu IRA. Totuşi, furosemidul (în doze mari, adecvate reducerii RFG) este utilizat frecvent în încercarea de conversie a IRA oligurice într-una non-oligurică, situaţia din urmă facilitând managementul aportului lichidian. Pe lângă hipovolemie, diureticele de ansă în doze mari pot produce hipokaliemie severă, afectarea auzului.

Manitolul este un diuretic osmotic care reduce edemul tisular, captează radicalii liberi de oxigen şi provoacă vasodilataţie intrarenală prin stimularea producţiei de prostaglandine. Ca şi în cazul diureticelor de ansă, avantajul teoretic în prevenţia IRA nu s-a confirmat în practică. Mai mult, manitolul poate precipita IRA prin diureză excesivă (la pacienţii responsivi), respectiv edem pulmonar acut la pacienţii hiperhidrataţi non-responsivi la manitol.

14.8.4. *Tratamentul afecţiunii specifice care a determinat IRA*

Dată fiind etiologia foarte variabilă a IRA (vezi tabelul 2), terapiile specifice sunt foarte variabile. Aceste măsuri terapeutice sunt cunoscute din manualele de medicină internă (de exemplu, pentru insuficienţa cardiacă congestivă) sau sunt abordate în alte capitole ale acestui manual.

14.8.5. *Susţinerea nutritivă*

Nutriţia pacientului cu IRA este esenţială, acesta fiind frecvent într-o stare hipercatabolică. Lipsa unui suport nutritiv adecvat întunecă prognosticul acestei categorii de pacienţi. *Aportul caloric* depinde de gradul hipercatabolismului prezent, fiind în mod obişnuit de 30-50 cal/kgc/zi. *Aportul proteic* trebuie să fie, la pacienţii dializaţi, de 1-1,3 g/kgc/zi (din care 60% aminoacizi esenţiali); *în absenţa dializei, aportul proteic va fi de* 0,3-0,5 g/kgc/zi (exclusiv aminoacizi esenţiali).

Aportul lichidian va fi redus la maximum, cantitatea admisă calculându-se conform formulei: diureza + 500 ml (pierderi prin perspiraţie şi fecale) + pierderile extrarenale (vărsături, diaree) + 50 ml pentru fiecare grad Celsius peste normal. La bolnavii dializaţi, acest echilibru între intrări şi ieşiri este mai bine controlat. Mulţi pacienţi care efectuează 3 şedinţe de HD/săptămână pot tolera aproximativ 1.000 ml/zi, dar orice câştig în greutate interdialitic excesiv accentuează riscul de hipotensiune intradialitică. Administrarea intravenoasă a medicaţiei şi nutriţia parenterală totală, utilizate pentru tratarea pacienţilor cu afecţiuni severe şi IRA, implică adesea un volum mare de lichide ce nu poate fi administrat în absenţa implementării dializei zilnice sau a terapiilor continue (vezi mai jos).

Aportul de sare va fi de maxim 1 g/zi (Na^+ = 500 mg = 20 mmol); în caz de edeme, aportul sodic se reduce cu 50%; aportul de K^+ va fi < 20 mEq/zi. În momentul iniţierii dializei, aportul de Na^+ poate creşte la 2-3 g/zi. La pacientul cu IRA, dezechilibrat hidroelectrolitic, aportul (p.o. + i.v.) va fi adaptat corespunzător în funcţie de bilanţurile zilnice, în vederea obţinerii homeostaziei interne.

Dacă alimentaţia enterală (per os sau pe sondă) nu este posibilă, se recomandă soluţii perfuzabile cu glucoză 10% (tamponată cu insulină 1 UI/5 g glucoză) + aminoacizi esenţiali + lipide perfuzabile.

14.8.6. *Tratamentul de substituţie a funcţiei renale în IRA*

În absenţa unui tratament farmacologic eficient, tratamentul IRA severe se centrează în jurul tehnicilor de substituţie a funcţiei renale (TSFR). Aceste tehnici (hemodializa acută, hemofiltrarea continuă veno-venoasă), deşi sunt asemănătoare cu cele folosite pentru dializa cronică, prezintă unele particularităţi. Acestea derivă din faptul că pacientul cu IRA severă necesită un management sensibil diferit de cel al bolnavilor

cu IRC terminală. Subiectul cu IRA severă este frecvent instabil hemodinamic, prezintă o stare catabolică accentuată, necesită suport nutriţional parenteral şi necesită, în general, un aport lichidian mai important. Cum prezenţa şi severitatea IRA reprezintă factori de prognostic negativ la pacientul internat în secţia de terapie intensivă, calitatea terapiei de substituţie a funcţiei renale este esenţială pentru supravieţuire.

Momentul iniţierii TSFR este foarte important, iniţierea tardivă fiind asociată cu un prognostic vital negativ. Tabelul 4 rezumă *criteriile de iniţiere* a TSFR la pacientul cu IRA. Mai ales în ceea ce priveşte nivelul retenţiei azotate (respectiv gradul de declin al RFG), nu există un consens unanim, valorile indicate având un caracter orientativ, nefrologul sau medicul de ATI hotărând iniţierea TSFR în contextul clinic.

Tabel 4. *Indicaţiile iniţierii dializei*

• Retenţie azotată majoră (uree = 240 mg/dl, creatinină = 10 mg/dl) sau clearance de creatinină < 7-10 ml/min./1,73 m^2
• Hiperhidratare majoră, cu tendinţă la insuficienţă ventriculară stângă şi, eventual, HTA severă – *indicaţie de urgenţă*
• Acidoză metabolică severă (pH sangvin < 7,3, RA < 15 mEq/l) – *indicaţie de urgenţă*
• Hiperkaliemie cu risc vital ($K^+ \geq 6,5$ mEq/l) – *indicaţie de urgenţă*
• Alte tulburări hidroelectrolitice şi acido-bazice necorectabile conservator (de exemplu, din cauza riscului de supraîncărcare volemică): $Na^+ > 160$ mEq/l sau $Na^+ < 120$ mEq/l; RA > 40 mEq/l; hipocalcemie, hiperfosfatemie
• Pericardită uremică – *indicaţie de urgenţă*
• Intoleranţă digestivă majoră cauzată de uremie
• Encefalopatie uremică: edem cerebral, comă uremică – *indicaţii de urgenţă*
• Hiperexcitabilitate neuromusculară, convulsii, ataxie, somnolenţă
• Tulburări de coagulare secundare uremiei (fără răspuns terapeutic la tratamentul conservator)
• Unele intoxicaţii medicamentoase, profilactic în intoxicaţia cu etilenglicol, hipercalcemia şi hiperuricemia severă (sindromul de liză tumorală)

Modalitatea de TSFR. În mod curent, în ţările dezvoltate se optează între o TSFR *intermitentă* – hemodializa – şi una *continuă* – hemofiltrarea veno-venoasă (vezi capitolul „Tehnici moderne de epurare extracorporeală: hemofiltrarea, plasmafereza, dializa hepatică"). Ambele tehnici utilizează un circuit extracorporeal şi un filtru – dializorul, respectiv hemofiltrul. Pentru ambele tehnici este necesară inserţia unui cateter venos central cu debit mare (în vena jugulară, subclaviculară sau femurală). Diferenţele între hemodializă şi hemofiltrare sunt importante: hemodializa necesită producerea unui dializat (lichid de dializă), care circulă în contracurent, de-a lungul membranei semipermeabile; hemofiltrarea utilizează un hemofiltru, conţinând o

membrană cu permeabilitate înaltă, iar substituţia lichidiană se face din pungi conţinând soluţii electrolitice cu concentraţii fiziologice. În cazul hemodializei, excesul de lichid trece din spaţiul intravascular în baia de dializă prin aplicarea unei presiuni cu ajutorul aparatului de dializă, procesul fiind numit *ultrafiltrare*. În paralel, datorită gradienţilor chimici, produşii de retenţie azotată şi unii electroliţi trec, prin difuzie, din spaţiul intravascular în lichidul de dializă. În hemofiltrare, apa şi substanţele solvite trec prin membrana semipermeabilă printr-un proces de *convecţie*, ca şi în cazul filtrării glomerulare.

În mod tradiţional, procedeul continuu al hemofiltrării veno-venoase a fost considerat mai avantajos la pacienţii în stare critică, cu instabilitate hemodinamică, considerându-se că hemodializa ar accentua această instabilitate. În fapt, hemodializa efectuată cu anumite precauţiuni (debit sangvin redus, extinderea orelor de dializă, programarea zilnică a unei şedinţe de hemodializă) s-a dovedit la fel de eficace ca şi hemofiltrarea în managementul pacienţilor cu IRA severă. Această modalitate de hemodializă „lentă" extinsă (la 8 ore), zilnică, poartă numele de SLEDD (*slow-efficiency extended daily dialysis*).

14.8.7. *Monitorizarea evoluţiei pacientului cu IRA*

Pacientul cu IRA va fi evaluat clinic şi paraclinic foarte atent şi strâns. Parametrii stării de hidratare (tensiune, edeme, greutate, diureză, pierderi extrarenale, aport hidric per os şi parenteral) vor fi evaluaţi zilnic la pacientul internat în secţia de nefrologie/medicină internă şi chiar mai des la pacientul supravegheat în secţia de terapie intensivă. Retenţia azotată şi ionograma se determină zilnic în prima etapă şi frecvent (la 2-3 zile) la pacientul în faza poliurică. Dupa externare, pacientul va fi evaluat ambulator la intervale strânse (iniţial la o săptămână sau chiar mai repede).

14.8.8. *Perspective terapeutice*

Date experimentale recente au evidenţiat că *celulele stem hematopoietice* sunt capabile să migreze în diverse ţesuturi şi să dea naştere unei varietăţi remarcabile de celule specifice. Astfel, unele date pe modele animale arată că celulele stem hematopoietice sunt capabile să populeze epiteliul tubular renal, putând astfel grăbi refacerea acestuia în necroza tubulară acută. Mai mult, injectarea de celule stem mezenchimale are, cel puţin la şoareci, efect de prevenire a dezvoltării leziunilor renale acute şi a IRA postadministrare de cisplatină, un citostatic cu nefrotoxicitate importantă.

Conform unor experimente recente efectuate pe şobolani, administrarea de *eritropoietină umană* recombinată genetic în doze mari poate preveni leziunile de ischemie-reperfuzie date de ischemia acută a rinichiului. Acest efect protectiv se menţine, chiar dacă mai atenuat, şi în cazul administrării tardive, la 6-24 de ore după instalarea insultei ischemice.

Utilizarea *proteinei C activată recombinată genetic* (drotrecogin alfa) ameliorează supravieţuirea la pacienţii prin şoc septic sever. Proteina C activată reprezintă o proteină endogenă care stimulează fibrinoliza şi inhibă fenomenele trombotice. Principala reacţie adversă este sângerarea (uneori masivă şi fatală). Utilitatea drotrecoginului alfa la pacienţii cu IRA prin şoc septic sever este în curs de evaluare.

Vasopresina este un hormon peptidic care activează receptorii V2 de la nivelul tubilor colectori renali (crescând reabsorbţia tubulară de apă), precum şi receptorii V1 vasculari (determinând vasoconstricţie). Date preliminare au arătat că vasopresina ameliorează RFG la pacienţii cu şoc septic, atât prin creşterea tensiunii arteriale sistemice cât şi prin creşterea tonusului arteriolei eferente. Efectele adverse principale sunt reprezentate de riscul de hiperhidratare şi de hiponatremie.

Peptidele natriuretice determină dilataţia arteriolei aferente şi constricţia arteriolei eferente, rezultând teoretic creşterea RFG. De asemenea, aceste substanţe inhibă reabsorbţia sodiului în celulele tubulare renale. Peptidele natriuretice sunt utile doar în fazele iniţiale ale IRA severe. Cel mai utilizat peptid este forma recombinată genetic a peptidul natriuretic cerebral (BNP), sub forma preparatului *neseritide*, aprobat în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă decompensată. Date clinice recente au arătat însă că *neseretide* accentuează disfuncţia renală şi nu reduce necesarul de dializă.

Bibliografie

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA *et al*. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Critical Care* 2004 ; 8 : R204-R212.
- Covic A, Covic M, Gusbeth-Tatomir P *et al*. Insuficienţa renală acută (II). În *Ghiduri de Practică Medicală*, vol. II, sub egida Colegiului Medicilor din România, coordonatori L. Gherasim, M. Cinteză, A. Ilieşiu, D. Vinereanu, F. Paveliu, Editura Infomedica, Bucureşti 2001
- Covic A, Ghiuru R, Gusbeth-Tatomir P. Insuficienţa renală acută. În *Curs de Medicină Internă – Bolile aparatului renal*. Editori Rodica Ghiuru, A. Covic, Anca Trifan. Editura Junimea, Iaşi 2003
- Cheng IK. Hepatorenal syndrome. În *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg 2003
- Glassock RJ. Acute kidney injury and critical care nephrology. *NephSAP* 2006 ; 5(2).
- Kieran N, Brady HR. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. În *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg 2003
- Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients ? *J Am Soc Nephrol* 2001 Feb. : S40-3.

Capitolul 15

Boala cronică de rinichi

Paul Gusbeth-Tatomir, Liviu Segall,
Adrian Covic, Maria Covic

15.1. Definiţia şi epidemiologia bolii cronice de rinichi (BCR)

Boala cronică de rinichi (BCR) reprezintă un proces fiziopatologic complex, cu etiologie multiplă, care are drept consecinţă alterarea *ireversibilă* a structurii şi funcţiei nefronilor, conducând frecvent la boala cronică de rinichi terminală (BCRT, *end-stage renal disease*), situaţie în care supravieţuirea pe termen lung nu mai este posibilă în absenţa substituţiei cronice a funcţiei excretorii renale (dializă sau transplant renal). Termenul oarecum sinonim, dar nu superpozabil, de *insuficienţă renală cronică* (IRC) a fost definit iniţial ca diminuarea progresivă a ratei filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min/1,73 mp suprafaţă corporală.

În ultimii ani, termenul de „insuficienţă renală cronică" tinde să fie înlocuit de cel de „boală cronică de rinichi", un termen mai adecvat pentru a caracteriza disfuncţia cronică a rinichiului (*vezi mai jos*).

Boala cronică de rinichi a fost definită de către un grup de experţi reuniţi sub egida *National Kidney Foundation* din Statele Unite (vezi tabelul 1). Între timp, această clasificare a întrunit acordul comunităţii nefrologice internaţionale, a altor specialităţi (cardiologie, diabetologie), dar şi a factorilor responsabili de politicile sanitare din ţările dezvoltate, precum şi din România. Avantajele principale ale acestei clasificări, spre deosebire de clasificările anterioare ale „insuficienţei renale cro[illegible]" rezidă în faptul că:

1. sugerează existenţa unui *continuum* între afectarea cronică a rinichilor, chiar în absenţa reducerii ratei de filtrare glomerulară, şi stadiile în care RFG este redusă (vezi subcapitolul „Determinarea funcţiei excretorii renale");
2. încadrează în acelaşi stadiu pacienţii cu RFG sever redusă (< 15 ml/min) în predializă şi cei dializaţi cronic (majoritatea cu o RFG < 5 ml/min sau anurici), sugerând că modificările clinice determinate de uremia cronică sunt importante şi severe şi la pacienţii în predializă;
3. semnalează faptul că pacienţii cu transplant renal prezintă, în fapt, boala cronică de rinichi, necesitând o urmărire clinică specială.

Tabelul 1. *Clasificarea modernă a bolii cronice de rinichi în 5 stadii*

Stadiul	Descriere	RFG (ml/min/1,73m^2)	Termeni similari	Observaţii
1	Leziuni renale cu RFG ↓	≥ 90	albuminurie, proteinurie, hematurie	T dacă este transplantat
2	Leziuni renale cu RFG uşor ↓	60-89	albuminurie, proteinurie, hematurie	
3	RFG moderat ↓	30-59	boală cronică de rinichi moderată	
4	RFG sever ↓	15-29	boală cronică de rinichi severă	
5	Insuficienţă renală	< 15 (sau dializă)	uremie, boală renală cronică terminală	D dacă este dializat (HD, PD)

Notă: Leziunile renale sunt definite ca orice anomalii structurale sau funcţionale renale ale rinichilor, *persistând ≥ 3 luni*, cu sau fără reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG), putând însă determina reducerea RFG în timp. Leziunea renală se poate manifesta prin una dintre următoarele:

- anomalii decelabile la examenul patologic;
- markeri ai leziunii renale, incluzând anomalii ale compoziţiei sângelui sau urinii sau anomalii la testele imagistice

BCR este prezentă *indiferent de prezenţa sau absenţa leziunilor renale*, dacă RFG este ≤ 60 ml/min/1,73 mp pentru ≥ 3 luni.

Uremia este un *sindrom clinic şi biologic* care reflectă disfuncţii organice multiple, ca rezultat al unei boli cronice de rinichi avansate sau al unei insuficienţe renale acute severe, netratate sau tratate necorespunzător. Deoarece rinichii au capacitate de recuperare funcţională după o agresiune acută, cea mai mare parte a pacienţilor cu BCRT se recrutează din rândul celor cu o boală renală cronică preexistentă.

Epidemiologia BCR. În Statele Unite, 4,4 milioane de oameni prezintă BCR stadiul 3, iar cel puţin 400.000 stadiile 4 şi 5. În ţările europene occidentale, prevalenţa BCR în stadiile 3-5 (RFG < 60 ml/min) este de cel puţin 10% din populaţia generală adultă, neselecţionată. Cifre asemănătoare (8-11%) sunt valabile şi pentru România, indiferent de regiunea geografică. Populaţia vârstnică (> 65 de ani) prezintă o prevalenţă şi mai ridicată a disfuncţiei renale cronice – probabil în jur de 20%); de altfel, BCR este considerată actualmente în primul rând o boală a vârstnicului. De asemenea, proporţia de pacienţi cu BCR este net mai ridicată în rândul populaţiei cu boală cardiovasculară. Principalele cauze de BCR terminală în ţările europene în ansamblu sunt redate în tabelul 2. În Statele Unite, nefropatia diabetică, cauzele vasculare (nefropatia ischemică şi nefropatia hipertensivă) deţin cea mai mare proporţie; această tendinţă se constată în ultimii ani şi în ţările europene dezvoltate.

Tabelul 2. *Etiologia bolii cronice de rinichi terminale în ţările europene*

Boala	Proporţia din totalul pacienţilor dializaţi (%)
Glomerulonefrite cronice primitive	15-20
Nefropatii vasculare	15-25
Nefropatii interstiţiale cronice	10-15
Nefropatie diabetică (tip II - 90%)	15-40
Nefropatii ereditare	5-10
Boli sistemice	1
Cauze nedeterminate	10

Ca urmare, boala renală cronică reprezintă o *problemă de sănătate publică*. Din păcate, BCR este net subdiagnosticată, din cauza necunoaşterii definiţiei şi a clasificării BCR, dar mai ales a subutilizării mijloacelor de calcul a ratei de filtrare glomerulară. Această subdiagnosticare are importante consecinţe: pacienţii sunt *trimişi tardiv către nefrolog*, când BCR este avansată, mijloacele de încetinire a progresiei bolii au devenit ineficiente şi eventual au apărut complicaţii severe ale uremiei cronice (vezi mai jos). În plus, disfuncţia renală cronică reprezintă *unul dintre cei mai importanţi factori de risc cardiovascular*. În fine, pacientul cu BCR prezintă un *risc major de insuficienţă renală acută*, dar şi de *nefrotoxicitate medicamentoasă/supradozare a diverselor medicamente*.

15.2. Fiziopatologia BCR

În BCR se produc invariabil *leziuni progresive şi ireversibile ale nefronilor*. Severitatea şi ritmul de progresie al acestor leziuni morfologice şi adaptărilor fiziopatologice la nivel renal sunt foarte variabile de la o afecţiune la alta şi de la un individ la altul, în funcţie de cumularea şi intensitatea anumitor factori de progresie.

- Astfel, istoria naturală a nefropatiei diabetice implică una dintre cele mai mari rate de progresie - o degradare cu circa 10 ml/min/an a RFG. La diabeticii cu HTA bine controlată medicamentos, rata de progresie este de circa 5 ml/min/an, iar la pacienţii cu un control glicemic foarte bun, rata de progresie poate coborî la numai 3-4 ml/min/an.
- Pacienţii cu nefropatie ischemică prezintă probabil cea mai accelerată rată de progresie - 12 ml/min/an.
- Bolile glomerulare non-diabetice prezintă o rată de progresie naturală mai redusă decât nefropatia diabetică, dar de 2,5 ori mai rapidă decât în nefropatiile tubulointerstiţiale cronice şi cu 50% mai rapide decât în nefropatia hipertensivă sau boala polichistică renală.

BCR progresează totuşi inexorabil, indiferent de natura agresiunii iniţiale şi chiar după dispariţia factorului iniţiator. Progresia BCR implică *mecanisme nespecifice* (comune tuturor pacienţilor cu BCR moderată-avansată, indiferent de natura nefropatiei

iniţiale). Aceste mecanisme sunt responsabile de leziuni *glomerulare* (glomeruloscleroză) şi, cel puţin în egală măsură importante, de leziuni de *fibroză interstiţială*. Paradoxal, în nefropatiile glomerulare, intensitatea fibrozei interstiţiale este mai bine corelată cu reducerea filtrării glomerulare şi cu prognosticul renal defavorabil decât amploarea glomerulosclerozei.

15.2.1. *Adaptarea funcţională la reducerea nefronică*

Fibroza renală progresivă a fost investigată în numeroase studii experimentale – de exemplu, la şobolanii cu nefrectomie subtotală (5/6 din masa renală). Nefronii restanţi se vor adapta în vederea menţinerii homeostaziei mediului intern, privind excreţia de apă, de electroliţi şi de substanţe azotate: subiecţii cu o reducere a masei de nefroni de până la 25% din valoarea normală rămân asimptomatici şi sunt încă apţi de a excreta apa şi sarea. Această capacitate de adaptare este valabilă pentru situaţiile clinice stabile, în absenţa factorilor de dezechilibru/acutizare.

Conform ipotezei „nefronului intact", diminuarea progresivă a numărului de nefroni este însoţită de o creştere compensatorie a travaliului pe unitate nefronică restantă. Ca urmare apar modificări glomerulare şi tubulare.

Modificări glomerulare

- Creşterea *filtrării* la nivelul glomerulilor restanţi;
- Creşterea *debitului sangvin* renal: perfuzia fiecărui glomerul creşte şi se produce o diminuare a rezistenţei la nivelul arteriolelor cu vasodilataţie, mai ales a arteriolei aferente. Aceasta antrenează creşterea presiunii hidrostatice în capilarele glomerulare şi a gradientului de presiune transcapilară;
- Modificări ale *structurii glomerulare*: volumul glomerulilor intacţi este crescut, consecinţă a dilataţiei capilarelor sub influenţa creşterii presiunii şi ca urmare a unor modificări ale structurii celulare glomerulare.

Consecinţa acestor modificări glomerulare este încărcarea osmotică mare în nefronii restanţi, ceea ce antrenează poliuria adaptativă.

Modificări tubulare

Menţinerea homeostaziei apei şi electroliţilor se produce printr-o adaptare a reabsorbţiei şi secreţiei tubulare:

- *diminuarea reabsorbţiei apei*; în stadiul avansat (5) al BCR, orice supraîncărcare hidrică va depăşi capacitatea de diluţie şi va determina hiperhidratarea însoţită de hiponatremie; invers, o reducere a aportului hidric poate duce la deshidratare;
- *diminuarea reabsorbţiei de sodiu* permite menţinerea excreţiei de sodiu cu toată reducerea sarcinii filtrate. Excreţia fracţională de sodiu (normal 0,5-1%) poate atinge 25%. Restricţia sodată nu trebuie să fie severă; aceasta se justifică doar prin existenţa unui sindrom edematos sau a HTA. Capacitatea de adaptare poate fi depăşită în caz de aport excesiv de sare;
- *creşterea secreţiei de potasiu* la nivelul tubului contort distal şi a tubului colector; hiperkaliemia în BCR terminală impune căutarea unui factor extrinsec;

- *creşterea secreţiei nete de acid* pe unitate nefronică;
- *diminuarea reabsorbţiei tubulare a fosfaţilor anorganici.*

Capilarul glomerular funcţionează în mod normal într-un regim de presiune de 5 ori mai mare decât în oricare capilar din organism. Reducerea masei nefronale determină o *hipertrofie morfologică şi funcţională compensatorie a nefronilor restanţi*, mediată de molecule vasoactive, citochine şi factori de creştere. Această hipertrofie reprezintă un răspuns la *hiperfiltrarea adaptativă*, determinată de creşterea presiunii şi debitului în capilarele glomerulare din nefronii restanţi. Vasodilataţia preglomerulară favorizează transmisia presiunilor arteriale aortice într-o structură capilară. Asocierea creşterii presiunii glomerulare pulsate şi a hipertrofiei capilare glomerulare (conform legii Laplace, tensiunea parietală = produsul dintre rază şi presiune) este responsabilă de *întinderea parietală pulsatilă*, proces ce joacă un rol determinant în apariţia leziunilor de glomeruloscleroză şi de inducere a fibrinogenezei.

15.2.2. *Mecanisme de progresie a BCR*

Modificările de hemodinamică glomerulară care permit adaptarea funcţională a rinichiului, adică hipertensiunea intraglomerulară şi hipertrofia glomerulului cu transmisia presiunii arteriale aortice în capilarele glomerulare dilatate, antrenează leziuni glomerulare. Mecanismul acestor leziuni este realizat de întinderea parietală pulsatilă. Epiteliul visceral glomerular (constituit din podocite) este incapabil să se adapteze la creşterea în volum a ghemului capilar glomerular determinată de hipertensiunea şi hipertrofia glomerulară. Secundar, la nivelul foiţei epiteliale pot apărea rupturi localizate şi chiar necroze, cu expunerea consecutivă a membranei bazale şi formarea de sinechii între ghemul glomerular şi foiţa parietală a capsulei Bowman. În plus, la nivelul focarelor de denudaţie create se produce extravazarea constituenţilor plasmatici în interstiţiu, cu declanşarea procesului inflamator:

- proteinele de mari dimensiuni (IgM, fibrinogen, fracţiuni ale complementului) rămân sechestrate în spaţiul subendotelial, determinând formarea de depozite hialine care diminuează lumenul capilar;
- celulele mezangiale stimulate vor produce mai multă matrice extracelulară şi citokine (*transforming growth factor ß* – TGF ß, *platelet-derived growth factor* – PDGF etc.), amplificând sinteza matricei şi ducând la scleroză glomerulară;
- macromoleculele filtrate sunt reabsorbite prin endocitoză la nivelul tubului proximal şi lizozomii formaţi se sparg în ţesutul interstiţial şi vor favoriza secreţia de mediatori ai inflamaţiei (osteopontină, endotelină I, citokine fibrinogenice – TGF β, IL – 4, tumor necrosis factor α – TNF α) care vor recruta şi activa monocitele şi limfocitele.

În ansamblu, anomaliile de permeabilitate glomerulară duc la *fibroză interstiţială*, leziunea secundară bine corelată cu gradul disfuncţiei renale. Legat de perturbările

amintite îşi găsesc recomandarea blocantele sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Blocantele SRAA (vezi şi mai jos) prezintă efecte nefroprotectoare prin:

- diminuarea presiunii glomerulare prin vasodilataţia arteriolei eferente, diminuând astfel întinderea parietală pulsatilă;
- diminuarea producţiei mediatorilor inflamaţiei; angiotensina II este în particular un activator al producţiei TGF ß (creşte sinteza matricei extracelulare) şi stimulează inhibitorul activatorului plasminogenului I (care are rol în degradarea matricei); utilizarea medicaţiei care interferează cu SRAA permiţând prevenirea, stoparea sau chiar reversibilitatea (după unele date recente) proceselor de fibrinogeneză în BCR.

Datele clinice şi studiile experimentale au relevat unii factori de progresie, tratarea lor ducând la încetinirea progresiei insuficienţei renale:

- HTA (vezi mai sus);
- proteinuria determină progresia insuficienţei renale prin: toxicitate mezangială, supraîncărcare tubulară cu liberare lizozomală în ţesutul interstiţial a anumitor proteine toxice (transferina), producţia de molecule proinflamatorii. Această noţiune este un argument în favoarea regimului de restricţie proteică, capabil de a diminua proteinuria, la fel ca şi medicaţia care interferează cu SRAA;
- angiotensina II: creşterea nivelului angiotensinei II va stimula expresia factorilor de creştere şi a citokinelor: TGF ß1, TNF α, osteopontina, molecule de adeziune vasculară (VCAM-1), PDGF, NF-kB, bFGF, IGF, toţi aceşti factori vor provoca o proliferare celulară şi fibroză. Angiotensina II stimulează de asemenea stresul oxidativ, care la rândul său va potenţa efectul vasoconstrictor al peptidului şi va stimula expresia citokinelor şi a moleculelor de adeziune;
- hiperlipidemia: alături de rolul său în dezvoltarea aterosclerozei, s-a demonstrat la animale că supraîncărcarea cu colesterol favorizează atingerea glomerulară, statinele având un rol protector. Hiperlipidemia activează celulele mezangiale (care au receptori LDL), determinând proliferarea lor şi producerea de fibronectină, componentă a matricei extracelulare;
- retenţia de fosfaţi: alături de rolul lor în patogenia osteodistrofiei renale, fosfaţii în exces pot să precipite calciul în ţesutul interstiţial, fiind la originea unei reacţii inflamatorii, cu fibroză şi atrofie tubulară;
- retenţia de fier: creşterea permeabilităţii glomerulilor favorizează filtrarea complexului Fe-transferină, care va disocia în lumenul tubular şi va elibera Fe toxic pentru tubi (prin formarea de radicali hidroxili);
- acidoza metabolică şi producţia crescută de amoniu: acumularea de amoniu activează complementul, accentuând leziunile tubulointerstiţiale.

15.2.2.1. *Rolul HTA*

HTA este prezentă la peste 90% dintre pacienţii cu BCR şi contribuie la progresia acesteia către BCR terminală, precum şi la evenimente cardiovasculare majore. Mecanismele prin care HTA este implicată în progresia bolii renale sunt determinate de severitatea HTA sistemice, gradul cu care aceasta este transmisă la microvascularizaţia renală (gradul de afectare a autoreglării renale) şi factorii de susceptibilitate locală la barotraumă.

În condiţii fiziologice, fluxul plasmatic renal (FPR) prezintă modificări minime la variaţii mari ale presiunii arteriale sistemice medii (PAM = 80-160 mmHg). Creşterea TA peste această limită conduce la vasoconstricţia arteriolei aferente glomerulare pentru a menţine constante FPR şi presiunea capilară glomerulară. Dacă PAM >160 mmHg sau mecanismul de autoreglare este alterat ca rezultat al bolii renale, diabetului zaharat, ingestiei crescute de proteine etc., între TA sistemică şi presiunea capilară glomerulară se stabileşte o relaţie lineară. Astfel, presiunea crescută în vascularizaţia renală conduce la hipertrofia capilarelor glomerulare şi a celulelor mezangiale, ceea ce, la rândul său, induce un proces reparator mediat de citokine fibrogenetice şi angiotensina II. Injuriile repetitive şi procesele reparatorii conduc la glomeruloscleroză.

15.2.2.2. *Rolul angiotensinei II*

Angiotensina II (Ang II) deţine rolul central în patogeneza injuriei progresive renale şi este astfel, principala ţintă logică terapeutică în încetinirea progresiei BCR. Deşi este un important mediator al modificărilor hemodinamice maladaptative glomerulare care apar secundar pierderii de nefroni funcţionali, Ang II exercită şi *efecte non-hemodinamice* semnificative în medierea progresiei bolii renale. Acestea includ:

- lezarea nefronului produsă direct de către aldosteron;
- creşterea filtrării proteinelor plasmatice;
- stimularea stresului oxidativ;
- producerea de citokine, chemokine, TGF-β;
- creşterea expresiei moleculelor de adeziune.

Mediatorii menţionaţi sunt responsabili de proliferarea celulelor mezangiale, creşterea sintezei proteinelor matricei extracelulare, stimularea producţiei de PAI-1 (*plasminogen activation inhibitor-1*) de către celulele musculare netede endoteliale şi vasculare, precum şi activarea macrofagelor şi stimularea fagocitozei. De asemenea, Ang II realizează depolarizarea podocitelor prin deschiderea unui canal de clor citoscheletal prin intermediul subtipului 1 al receptorilor pentru angiotensina II (AT_1). Concentraţia de Ang II în spaţiul Bowman este de 1.000 de ori mai mare decât în spaţiul vascular, sugerând că Ang II este produsă de către sistemul renină-angiotensină *local*. În determinarea ratei de progresie a BCR, par a fi mai importante nivelurile tisulare de Ang II comparativ cu cele serice.

15.2.2.3. *Rolul proteinuriei*

Procesul de glomeruloscleroză indus de HTA descris anterior este accentuat de factori locali, un rol major revenind proteinuriei. Determinantul patogenic major al progresiei afectării renale indusă de proteinurie este *lezarea mezangială*. Proteinele care trec în filtratul glomerular şi ajung în urina tubulară sunt, în mare parte, reabsorbite la polul apical al epiteliului tubular proximal.

În timpul endocitozei, progresia către lizozomi necesită acidifiere endozomală pentru a separa proteinele de receptori, fiind permisă astfel degradarea lor lizozomală prin acţiunea unor enzime specifice. Reabsorbţia proteinelor la nivelul tubului proximal se realizează prin intermediul a 2 receptori cu rol major în endocitoză: megalina şi cubilina. Aceşti receptori sunt exprimaţi la nivelul marginii în perie a celulelor tubulare proximale şi intervin în reabsorbţia multor proteine (inclusiv proteine *carrier* cu rol în transportul şi preluarea celulară a vitaminelor şi lipidelor). Megalina (aparţinând familiei LDL-receptorilor) acţionează ca receptor pentru albumină, insulină, prolactină şi proteine de legare a vitaminelor şi, totodată, mediază internalizarea şi transportul intracelular al cubilinei care leagă albumina, transferina, lanţurile uşoare de IgG. De mare interes este faptul că endocitoza albuminelor este limitată de inhibitorii de HMG-CoA reductază (statine) care intervin în interacţiunea dintre proteine şi complexul megalin-cubilin. Acest efect inhibitor al statinelor poate fi prevenit prin co-administrarea de mevalonat (produsul de conversie a HMG-CoA).

Rolul proteinelor plasmatice filtrate de nefrotoxine rămâne încă controversat, până în prezent neputându-se identifica proteinele *specifice* responsabile de efectele tubulotoxice. Pe de altă parte însă, efectul nefrotoxic al proteinuriei este demonstrat de studiile clinice (vezi mai jos). Mai puţin contradictorii sunt datele referitoare la rolul citokinelor şi chemokinelor a căror efect la nivel tubulointerstiţial este demonstrat.

Dintre procesele responsabile de afectarea interstiţială datorată proteinuriei, *activarea proteinelor sistemului complement* la nivelul tubului proximal are un potenţial proinflamator major. Diverşi compuşi ai complementului sunt filtraţi datorită alterării barierei membranare glomerulare, ceea ce conduce la apariţia depozitelor de C3 şi formarea complexului de atac C5b-9 la polul luminal, precum şi la acumularea de C3 în celulele tubului proximal. Ca urmare, inhibitorii complementului în nefropatiile proteinurice reprezintă o perspectivă terapeutică foarte atractivă.

În fine, proteinuria exercită efecte nefrotoxice prin:

1. hiperexpresia citokinelor şi chemokinelor inflamatorii, a factorilor de creştere, a TGF-β şi a endotelinei prin injuria celulelor tubulare şi a interstiţiului, cu infiltrat inflamator interstiţial consecutiv şi finalmente, fibroza tubulointerstiţială;
2. toxicitatea tubulară directă a unor proteine (exemplu, complement, LDL oxidat, IGF-1, specii de fier).

15.2.2.4. *Rolul factorilor de creştere şi al altor proteine*

O serie de studii au sugerat că factorii de creştere şi citokinele plasmatice sunt ultrafiltrate în bolile proteinurice şi pot juca un rol în lezarea tubulară : *TGF*-β (factor de creştere tumorală β), *HGF* (factor de creştere al hepatocitelor), *IGF* (factor de creştere insulin-like). TGF-β stimulează expresia genelor care codifică colagenul şi expresia fibronectinei în celulele tubulare proximale, contribuind astfel la dezvoltarea fibrozei interstiţiale. La polul opus, există studii care evidenţiază rolul antifibrotic al HGF, acesta fiind propus ca potenţial agent terapeutic.

În bolile însoţite de afectare glomerulară, unele proteine cu greutate moleculară mare şi proprietăţi de factor de creştere sunt filtrate împreună cu albumina. La nivel tubular aceşti factori sunt activaţi, interacţionează cu receptorii prezenţi la polul apical al membranei celulelor tubulare, alterează funcţia celulară şi, astfel, este stimulată producerea de matrice extracelulară. În plus, alţi factori sunt secretaţi tubular (MCP-1, RANTES) şi sunt responsabili de atragerea macrofagelor în interstiţiu.

Hipoxia tubulară cronică deţine un alt rol important în progresia injuriei renale, rinichiul fiind un organ sensibil la modificările aportului de oxigen (O_2) şi predispus astfel la injurii hipoxice. Ischemia cronică tubulointerstiţială poate fi o urmare a vasoconstricţiei intrarenale sau leziunilor structurale care afectează fluxul sangvin.

Leziunile glomerulare influenţează în mod direct perfuzia peritubulară, iar pierderea capilarelor peritubulare are ca rezultat lezarea tubulointerstiţială (fibroză interstiţială şi atrofie tubulară). De asemenea, pierderea capilarelor conduce şi la reducerea VEGF (factorului de creştere vascular endotelial), având drept consecinţă pierderea de celule endoteliale şi alterarea angiogenezei. În plus, s-a observat că orice leziune ischemică severă se însoţeşte de reducerea densităţii capilarelor peritubulare, urmată de scăderea pO_2 şi progresia insuficienţei renale. În plus, hipoxia cronică are drept consecinţă activarea fibroblastelor şi favorizarea fibrogenezei şi, de asemenea, poate induce un deficit energetic al celulelor tubulare renale, afectând astfel funcţia mitocondriilor tubulare, ceea ce favorizează apoptoza celulelor endoteliale.

În concluzie, menţinerea microcirculaţiei renale şi a unui flux sangvin optim are o importanţă majoră în prevenirea progresiei bolii renale.

15.3. Clinica BCR în stadiile predialitice

În stadiile iniţiale ale BCR, pacientul este frecvent asimptomatic sau prezintă semnele şi simptomele bolii sistemice care predispune la afectare renală. Ca urmare, diagnosticul afecţiunii renale cronice este posibil doar în cazul unei *suspiciuni clinice* formulate de către medic, care iniţiază *screening*-ul activ pentru depistarea BCR.

Metode de screening *ale bolii cronice de rinichi*

Screening-ul BCR se adresează subiecţilor care în antecedente sau în prezent au avut/au factori de risc/boli asociate frecvent cu boala renală cronică. O sinteză a

acestor factori de risc este prezentată în tabelul 3. Grupa de risc cea mai importantă este cea a pacienţilor cu *diabet zaharat* (în special de tip 2), *hipertensiune arterială* sau *boală aterosclerotică generalizată/insuficienţă cardiacă cronică*. În majoritatea cazurilor, aceşti pacienţi nu prezintă în cursul afectării renale incipiente simptome acute, sugestive pentru boala renală, cum ar fi hematuria, hipertensiunea severă sau edemele (precum majoritatea pacienţilor cu afecţiuni glomerulare sau interstiţiale). Ca urmare, *screening*-ul este esenţial pentru detectarea precoce a BCR. Aşa cum am arătat anterior, ghidul KDOQI a definit cinci stadii ale bolii renale cronice în funcţie de nivelul ratei filtrării glomerulare (RFG) şi de prezenţa unei excreţii urinare crescute de albumină, definită ca microalbuminurie (30-300 mg/24 h) sau macroalbuminurie/proteinurie (> 300 mg/24 h) (tabelul 1).

Subiecţii care prezintă risc crescut de BCR progresivă şi boală cardiovasculară sau DZ pot fi detectaţi prin *screening*-ul *microalbuminuriei/proteinuriei* (vezi capitolul „Investigaţii paraclinice la pacientul cu boală renală"). Prin această metodă pot fi identificaţi indivizii cu BCR stadiul 1 şi 2, la care boala nu poate fi detectată doar prin calcularea RFG. De asemenea, prin metoda bandeletei reactive sunt identificaţi subiecţii cu microhematurie persistentă. De menţionat că nu este suficientă o singură determinare a microalbuminuriei, proteinuriei sau hematuriei pentru a afirma prezenţa unor anomalii urinare (probele trebuie repetate la distanţă de câteva zile). De asemenea, este necesară prezenţa persistentă a acestor anomalii urinare timp de cel puţin 3 luni pentru a afirma diagnosticul de BCR. La pacienţii de mare risc renal (diabetici, mari hipertensivi, cardiaci etc.), *screening*-ul pentru BCR trebuie efectuat bianual. La ceilalţi subiecţi (chiar la indivizi în plină sănătate aparentă!), *screening*-ul în vederea depistării BCR trebuie efectuat anual (în cadrul evaluării anuale a stării de sănătate), precum şi cu ocazia oricărei internări, pentru indiferent ce afecţiune.

A doua metodă este reprezentată de *screening-ul RFG estimată prin formule de calcul* (vezi subcapitolul „Determinarea funcţiei excretorii renale"); pacienţii cu BCR în stadiile 3 şi 4 pot avea RFG alterată şi fără să prezinte micro- sau macroalbuminurie. Diagnosticarea BCR de către medicul de orice specialitate trebuie urmată obligatoriu de trimiterea pacientului la nefrolog. Conform datelor din literatură, simpla consultare de către nefrolog îmbunătăţeşte net prognosticul renal şi chiar pe cel vital al pacientului cu BCR.

15.4. Progresia BCR

Odată instalată, boala cronică de rinichi are tendinţa de a progresa, chiar şi în absenţa factorilor care au determinat leziunea renală iniţială. Frecvent însă, factorul care a determinat lezarea renală iniţială persistă şi reprezintă un factor de progresie a BCR (de exemplu, anomaliile metabolice din DZ, HTA) – vezi tabelul 3. Rata de progresie este foarte variabilă funcţie de patologia subiacentă şi de numărul/magnitudinea factorilor de risc pentru progresia disfuncţiei renale, prezenţi la un anumit individ.

Tabelul 3. *Factori de risc şi de progresie pentru BCR*
(mofidicat după *K/DOQI Guidelines, National Foundation* 2002)

	Definiţie	Exemple
Factori de *susceptibilitate*	Cresc susceptibilitatea pentru leziuni renale	Vârsta înaintată, antecedente familiale de BCR, greutate mică la naştere, reducerea masei renale, antecedente personale de insuficienţă renală acută, neoplazii, expunerea la anumite substanţe chimice şi factori de mediu, nivel educaţional/economic redus, anumite genotipuri
Factori de *iniţiere*	Iniţiază în mod direct leziuni renale	Diabet zaharat, HTA, boli autoimune, infecţii sistemice, infecţii ale tractului urinar, litiază renală, obstrucţia tractului urinar, toxicitate medicamentoasă (medicaţie nefrotoxică utilizată timp îndelungat), factori necunoscuţi (de exemplu, în nefropatia endemică balcanică)
Factori de *progresie*	Produc accentuarea leziunilor renale şi declinul accelerat al funcţiei excretorii renale după iniţierea leziunilor renale	Niveluri crescute ale proteinuriei, niveluri crescute ale TA, control glicemic inadecvat, fumat, obezitate, dislipidemie, sex masculin, anumite genotipuri, nivel socioeconomic redus

15.4.1. *Factori de risc pentru progresia bolii cronice de rinichi*

În mod tradiţional, se consideră că *rata de progresie a BCR este determinată de trei factori majori*:

1. activitatea bolii cauzatoare a BCR;
2. modificările adaptative de la nivelul rinichiului;
3. sechelele locale şi sistemice ale bolii renale.

Există până în prezent puţine date care să cuantifice rata de progresie dintr-un stadiu al BCR în altul. După unii cercetători, rata de tranziţie din stadiul 3 sau 4 de BCR în stadiul de insuficienţă renală cronică terminală (BCR stadiul 5) era de aproximativ 1,6% pe an. În ceea ce priveşte trecerea de la o RFG > 60 ml/min la stadiul 3 sau 4 de BCR, conform celebrului *Framingham Heart Study*, rata de trecere medie la o disfuncţie renală patentă este de aproximativ 0,5% pe an.

Factori de risc nemodificabili

Factorii genetici. Atât nefropatia diabetică, cât şi nefropatiile non-diabetice se agregă familial. Membrii unei familii de pacienţi cu BCR (de exemplu, cu boală polichistică renală, nefropatie diabetică sau chiar glomerulopatii primitive) prezintă în general o rată similară de degradare a funcţiei renale. Sunt incriminate mai multe gene, polimorfismul inserţie/deleţie al genei enzimei de conversie a angiotensinei fiind cea mai studiată. Subiecţii cu genotipul deleţie-deleţie (DD) prezintă cel mai mare risc de progresie.

Sexul masculin se asociază cu o susceptibilitate crescută pentru BCR, dar şi cu o progresie mai rapidă către stadiul terminal al bolii cronice de rinichi, indiferent de tipul bolii renale iniţiale (BCR stadiul 5). Nu este clar dacă acest fapt se datorează acumulării unor factori de risc cardiovasculari şi renali suplimentari faţă de femei sau îşi are originea într-o susceptibilitate genetică particulară pentru sexul masculin.

Vârsta înaintată reprezintă un factor de progresie, indiferent de natura bolii renale (diabetică, glomerulară, tubulointerstiţială, vasculară). De altfel, majoritatea pacienţilor care ating stadiul terminal al BCR sunt pacienţi vârstnici. Explicaţia ar putea rezida în procesul de senescenţă renal şi în acumularea cu vârsta a unui număr crescut de factori de progresie. O excepţie o reprezintă nefropatia diabetică asociată cu DZ tip 1, la care progresia BCR este mai rapidă la pacienţii mai tineri.

Greutatea mică la naştere, considerată iniţial un factor de risc doar pentru afectarea cardiovasculară şi pentru apariţia DZ tip 2, s-a dovedit a fi predictivă şi pentru apariţia şi progresia BCR. Date recente relevă că prematuritatea şi deficitul de creştere intrauterină se asociază la adult cu masa nefronică redusă, dezvoltarea albuminuriei (proteinuriei) şi reducerea RFG.

Factori de risc modificabili

Proteinuria reprezintă un factor de risc *major*, influenţabil farmacologic, al progresiei BCR. Mărimea microalbuminuriei/proteinuriei reprezintă un *predictor precoce* al pierderii progresive a funcţiei renale la pacienţii diabetici şi non-diabetici. Cu cât microalbuminuria pacientului diabetic este mai importantă, cu atât riscul de progresie spre macroalbuminurie (proteinurie) este mai mare. În timp ce microalbuminuria (30-300 mg/24 h) devine manifestă şi persistentă, rata filtrării glomerulare este tipic normală sau doar uşor alterată (BCR stadiul 1 sau 2). Cu cât proteinuria este mai mare (şi rămâne mare în timp), cu atât rata de degradare a RFG este mai mare. Dacă răspunsul terapeutic (reducerea proteinuriei) la medicaţia antiproteinurică (vezi mai jos) este modest/absent, BCR va progresa mai rapid.

Hipertensiunea arterială (*HTA*) poate reprezenta atât o cauză, cât şi un efect al bolii renale. O creştere moderată a valorilor TA creşte riscul de boală renală în cazul pacienţilor fără proteinurie, hematurie sau RFG redusă, acest risc fiind net crescut la pacienţii cu HTA severă sau malignă. Odată prezentă BCR, HTA reprezintă un factor major de progresie. Rata progresiei este cu atât mai mare cu cât hipertensiunea este mai severă. Mai mult, riscul de progresie este crescut şi la valori tensionale „înalt normale" pentru populaţia generală (> 125/75 mmHg TA sistolică la pacienţii cu proteinurie > 1 g/24 h, > 130/85 mmHg la pacienţii cu proteinurie < 1 g/24 h), în comparaţie cu subiecţii cu BCR care prezintă valori tensionale sub pragurile menţionate. Ca urmare, ghidurile internaţionale de tratament al HTA recomandă reducerea TA sistolice sub 130 (125) mmHg la pacienţii cu BCR şi la diabetici.

Controlul glicemic. Nu există nici un dubiu în legătură cu rolul controlului glicemic insuficient în *iniţierea* nefropatiei diabetice la pacienţii susceptibili. În schimb, studiile privind impactul controlului glicemic în *progresia* nefropatiei diabetice au

dat rezultate contradictorii. Totuşi, cele mai noi studii sugerează rolul controlului glicemic insuficient (Hb glicozilată în mod constant > 7%) în progresia mai rapidă a nefropatiei diabetice, atât în DZ tip 1, cât şi în tipul 2.

Dislipidemia. Studiile experimentale au evidenţiat rolul patogenic al anomaliilor metabolismului lipidic în patogeneza glomerulosclerozei şi a fibrozei tubulointerstiţiale. Aceste date au fost confirmate în studii clinice la pacienţii renali diabetici şi non-diabetici, progresia BCR fiind mai rapidă la cei cu niveluri crescute ale colesterolului total, LDL-colesterolului şi apoi B-lipoproteinei.

Hiperuricemia a fost asociată cu frecvenţa mai crescută a HTA, a bolii cardiovasculare şi a BCR. Date experimentale recente au relevat faptul că hiperuricemia determină leziuni renale independente de prezenţa cristaluriei în tubii renali. Hiperuricemia, care în condiţii patologice specifice şi la niveluri serice foarte ridicate determină afecţiuni renale bine caracterizate (necroza tubulară acută, nefropatia tubulointerstiţială cronică) pare a prezenta, chiar şi la valori modeste, un factor de risc pentru progresia bolii renale.

Greutatea corporală. Hipertensivii supraponderali sau obezi (IMC = 25-29,9 kg/m^2, respectiv ≥ 30 kg/m^2) prezintă un risc mai mare de a dezvolta proteinurie şi, ulterior, reducerea RFG. Relaţia greutate corporală – proteinurie – reducerea funcţiei renale este lineară atât la diabetici, cât şi la non-diabetici. De asemenea, există o asociere clară între un indice al masei corporale (IMC) ≥ 25,5 kg/m^2 şi riscul de progresie al pacienţilor cu BCR stadiile 3 şi 4 către stadiul 5 (terminal), însă această relaţie a fost demonstrată numai la bărbaţi.

Fumatul este considerat un factor de risc important în progresia bolii renale. Pacienţii hipertensivi cu BCR prezintă un risc de până la 3 ori mai mare de a atinge stadiul terminal al BCR dacă sunt trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie şi de până la 10 ori mai mare dacă sunt trataţi cu alte clase de antihipertensive, în comparaţie cu subiecţii cu BCR nefumători.

Drogurile „recreaţionale" de tipul heroinei şi al opiaţilor cresc riscul pentru atingerea uremiei cronice de câteva ori comparativ cu subiecţii din populaţia generală care nu consumă droguri.

Nivelul socioeconomic redus favorizează apariţia şi progresia BCR. Explicaţiile acestui fenomen sunt gradul de adresabilitate redus la serviciile medicale, incomplianţa la tratamentul medicamentos şi la indicaţiile medicale în general, frecvenţa crescută a infecţiilor etc.

Consumul cronic de analgezice/antiinflamatoare (mai ales în combinaţie) în cantităţi mari reprezintă atât o cauză posibilă de BCR (nefropatia analgezică), cât şi de progresie accelerată a disfuncţiei renale, indiferent de etiologia acesteia.

Hiperhomocisteinemia reprezintă un factor de risc cardiovascular recunoscut. Subiecţii cu BCR prezintă niveluri crescute ale homocisteinei serice în comparaţie cu indivizii fără afectare renală. Conform unor date din literatura de specialitate, hiperhomocisteinemia reprezintă şi un factor de risc pentru progresia bolii renale, fără a exista însă unanimitate în acest sens.

Prezenţa *anemiei*, conform unor date recente, reprezintă un predictor negativ pentru evoluţia bolii renale. Totuşi, rolul direct al anemiei în degradarea funcţiei renale rămâne controversat; un studiu foarte recent a relevat faptul că riscul de progresie către uremia cronică este foarte puţin crescut de anemia *în sine*. În schimb, anemia creşte riscul de boală cardiovasculară la pacienţii cu un nivel seric crescut al creatininei serice, sugerând că efectul anemiei este mediat de impactul bolii CV asupra rinichiului.

În fine, *orice cauză de acutizare* a BCR (vezi capitolul „Insuficienţa renală acută") poate determina progresia bolii renale cronice. Este bine cunoscut faptul că pacienţii cu BCR prezintă un risc foarte înalt de IRA. În mod particular, hipotensiunea arterială, deshidratarea şi utilizarea medicaţiei care interferează cu hemodinamica intrarenală sau cu potenţialul nefrotoxic reprezintă cauze frecvente de IRA suprapusă peste BCR. După rezolvarea episodului acut, funcţia renala se „stabilizează" de regulă la un nivel inferior celui existent anterior agresiunii renale acute.

15.4.2. *Diagnosticul şi tabloul clinic al BCR*

Tabloul clinic al BCR în stadiile 1-3 (parţial şi în stadiul 4) este dominat de semnele şi simptomele bolii renale sau sistemice care a determinat afectarea renală cronică. Clinica şi diagnosticul afecţiunilor renale şi sistemice asociate cu BCR este detaliată în alte capitole ale acestui manual. Ca urmare, cu excepţia stadiului celui mai avansat (5) de BCR, diagnosticul se bazează pe *suspiciunea clinică*, confirmată apoi printr-un diagnostic paraclinic: în primul rând evaluarea proteinuriei şi hematuriei, precum şi deteminarea produşilor de retenţie azotată şi estimarea prin calcul a ratei de filtrare glomerulară. Afirmarea certă a diagnosticului de BCR (cu excepţia cazurilor avansate şi a unor situaţii clinice evidente sau particulare) este posibilă doar după ce anomaliile constatate persistă cel puţin 3 luni. Pentru diagnosticul diferenţial al BCR versus IRA, vezi capitolul „Insuficienţa renală acută". În al doilea rând, sunt necesare numeroase investigaţii biochimice, serologice, imunologice, imagistice şi, eventual, histopatologice pentru precizarea mai exactă a etiopatogeniei BCR.

Odată cu reducerea RFG < 30 ml/min se întâlnesc frecvent manifestări subtile şi relativ nespecifice ale BCR. Este posibilă instalarea anorexiei, în special matinale. Două manifestări clinice – poliuria nocturnă şi astenia progresivă sunt fenomene relativ precoce în stadiul 4 al BCR. În acest stadiu, anemia renală (uşoară sau moderată) este extrem de frecventă, astfel că pot fi prezente manifestările clinice generale ale sindromului anemic. În toate stadiile, HTA secundară renovasculară sau renoparenchimatoasă poate să determine simptome specifice bolii hipertensive severe. Odată cu reducerea RFG < 15 ml/min devin evidente manifestările clinice polimorfe ale sindromului uremic (vezi mai jos).

15.5. Sindromul uremic

Uremia cronică reprezintă un sindrom extrem de complex, caracterizat prin semne şi simptome cauzate de disfuncţia unor multiple organe şi sisteme, în contextul toxemiei uremice. Tabloul clinic descris mai jos se referă la pacientul cu BCR stadiul 5 care nu a intrat încă în program de dializă sau este dializat cronic, însă din diverse motive, dializa nu este eficientă.

Simptomele uremiei sunt reprezentate cel mai frecvent de anorexie, greţuri, vărsături, somnolenţă, rău general. Starea generală este alterată, pacientul prezentând incapacitate de concentrare, obnubilare sau chiar comă.

Frecvent, pacientul este *hiperhidratat*, nefiind însă rare cazurile cu deshidratare (ca urmare a intoleranţei digestive şi diareei). Manifestările hiperhidratării sunt reprezentate de HTA severă, sindrom edematos (până la anasarcă), edemul pulmonar acut. Deseori, pacientul uremic este *malnutrit*, malnutriţia fiind un factor major de morbiditate/mortalitate la pacienţii cu BCR în stadiul 5. Malnutriţia se manifestă prin diminuarea masei musculare, reducerea nivelului albuminei serice, a transferinei, colesterolului seric total etc..

Pacientul uremic are un aspect palid-teros caracteristic, *pielea* fiind uscată, frecvent cu leziuni de grataj cauzate de pruritul uremic. Frecvent, prezintă echimoze, urmări ale tulburărilor de coagulare, determinate în primul rând de defecte calitative ale trombocitelor.

Afectarea osoasă este frecventă în uremie – vezi mai jos, complicaţiile uremiei şi tratamentului acestora.

La nivelul *sistemului respirator*, frecvent, sunt prezente semnele asociate cu pleurezie, cu insuficienţă ventriculară stângă sau cu infecţii respiratorii (pneumonie, bronhopneumonie) cauzate de imunodepresia asociată uremiei cronice. În situaţiile grave, pacientul prezintă respiraţie acidotică (Kussmaul).

Afectarea cardiovasculară este cea mai frecventă şi cea mai importantă complicaţie în contextul BCR stadiul 5, având în vedere că principala cauză de deces la pacienţii cu uremie cronică este reprezentată de afecţiunile cardiovasculare (40-50% dintre cazuri). Afectarea cardiovasculară clinică manifestă este prezentă la peste 50% dintre pacienţii uremici, alţi 30% prezentând afectare CV subclinică. De altfel, prevalenţa afectării CV creşte linear cu gradul disfuncţiei renale, fiind prezentă la majoritatea pacienţilor cu BCR încă înaintea instalării sindromului uremic.

- *Hipertensiunea arterială* este de regulă severă, necesitând multiple antihipertensive în doze mari. Frecvent sunt prezente stigmate ale lezării organelor-ţintă prin HTA. HTA este de cele mai multe ori volum-dependentă, astfel că restricţia hidrosalină şi utilizarea unui diuretic de ansă în doze mari pot duce la ameliorarea semnificativă a nivelurilor tensionale.
- *Cardiomiopatia uremică* se caracterizează prin hipertrofie ventriculară stângă, urmată de dilataţia VS şi, în final, de insuficienţă cardiacă cronică. Factorii

majori de risc pentru cardiomiopatia uremică sunt reprezentaţi de hipertensiunea arterială şi de anemia renală. Ca urmare, tratamentul intensiv precoce, în stadiile predialitice ale BCR, al acestor factori de risc poate duce la prevenţia, în parte, a dezvoltării anomaliilor structurale şi funcţionale cardiace. Doar 16% dintre pacienţii dializaţi au ecocardiograme complet normale, în timp ce alţi 16% prezintă disfuncţie sistolică. Durata medie până la apariţia insuficienţei cardiace clinic manifeste este de doar 38 de luni la pacienţii uremici cu HVS şi de 19 luni la cei cu disfuncţie sistolică decelabilă ecografic.

- *Insuficienţa cardiacă cronică* la pacientul uremic reprezintă o complicaţie frecventă a cardiomiopatiei uremice. Disfuncţia cardiacă cronică este asociată cu o supravieţuire redusă a pacientului uremic în dializă.
- *Cardiopatia ischemică* este frecventă la pacientul uremic, fiind deseori o consecinţă a factorilor care au determinat şi disfuncţia renală cronică. Mai mult, la pacientul cu boală cronică de rinichi severă, ateroscleroza are un caracter „accelerat", prin cumularea factorilor de risc CV tradiţionali, dar şi a unora specifici uremiei (disfuncţie endotelială severă, status pro-oxidativ crescut, acumulare de produşi de glicozilare avansată, toxemie uremică etc.). Pacientul uremic este frecvent dislipidemic, cu predominanţa hipertrigliceridemiei, dar şi hipercolesterolemia este relativ frecventă. Altfel decât în populaţia generală, hipercolesterolemia se asociază cu o supravieţuire mai bună (în comparaţie cu subiectul uremic normo-, dar mai ales hipocolesterolemic). Acest fenomen poartă denumirea de „epidemiologie inversă".
- *Boala periferică arterială* şi *boala cerebrovasculară* prezintă o frecvenţă crescută la pacientul uremic şi se asociază cu un prognostic de regulă negativ. Evaluarea clinică şi imagistică a pacienţilor uremici cu factori de risc sau alte stigmate pentru ATS este obligatorie.
- *Tulburările de ritm şi de conducere* reprezintă o complicaţie relativ frecventă la pacientul cu uremie cronică, având în vedere patologia cardiacă subiacentă, dar şi frecvenţa crescută a anomaliilor electrolitice (în principal hiperkaliemia). Tulburările de ritm pot avea deseori un caracter malign, fiind asociate cu un risc crescut de moarte subită – cel mai frecvent prin fibrilaţie ventriculară, precedată de tahicardie ventriculară şi/sau de extrasistolie ventriculară. În mod particular, la pacientul uremic sunt posibile blocuri atrioventriculare de grad înalt, favorizate de calcificările extensive ale ţesutului de conducere cardiac.
- *Arterioscleroza* reprezintă un proces difuz de rigidificare a mediei aortei şi arterelor mari, spre deosebire de procesul focal, predominant intimal, de ateroscleroză. La pacientul renal, arterele sunt mai rigide, ca urmare a acţiunii HTA severe, dar şi a unor factori specifici uremiei, cum ar fi calcificările vasculare extensive, status-ul oxidativ modificat, acumularea de produşi de glicozilare avansată, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, suprasolicitarea continuă de volum şi presiune etc. Consecinţele clinice ale arteriosclerozei sunt reprezentate de hipertrofia ventriculară stângă, ischemia miocardică cronică (chiar şi în absenţa leziunilor aterosclerotice coronariene semnificative!), creşterea morbidităţii şi

mortalităţii cardiovasculare. Din cauza afectării CV severe, în condiţiile tulburărilor hidroelectrolitice (în primul rând ale hiperkaliemiei) pacienţii uremici prezintă un risc crescut de moarte subită.

- *Pericardita uremică* reprezintă o complicaţie relativ rară a sindromului uremic, însă potenţial ameninţătoare de viaţă prin riscul de dezvoltare al tamponadei cardiace.

La nivel *digestiv*, pacientul uremic prezintă deseori gastroduodenită uremică, iar frecvenţa ulcerelor peptice este crescută. Mai frecvent decât la populaţia non-renală sunt prezente semnele şi simptomele afectării hepatitice (de regulă prin virusurile hepatice B şi C).

În ceea ce priveşte *sistemul renourinar*, pacientul poate fi anuric, oliguric sau cu diureză normală (dar ineficientă). Chiar şi la pacienţii cu diureză normală, după iniţierea dializei, diureza tinde să se reducă, fiind absentă la marea majoritate a pacienţilor dializaţi pe termen lung. Relativ frecvent este prezentă infecţia urinară.

Sistemul reproductiv este de asemenea afectat în uremia cronică. Amenoreea şi impotenţa sunt frecvente (tratamentul anemiei renale corectează în parte, la unii pacienţi, aceste anomalii). Sarcina este o eventualitate rară, majoritatea sarcinilor nefiind duse la termen (avort spontan). În rarele cazuri cu sarcină la termen, feţii sunt de regulă hipotrofici.

Sistemul nervos. Pacientul uremic prezintă tulburări mnezice, de concentrare, iritabilitate sau somnolenţă, iar în cazurile extreme, convulsii şi chiar comă uremică. Frecvenţa anxietăţii şi mai ales a depresiei este net crescută în comparaţie cu populaţia non-renală. Tulburările de somn sunt des întâlnite în stadiul avansat al BCR. Pacienţii uremici (în special dacă sunt şi diabetici sau etilici) prezintă frecvent manifestări ale neuropatiei vegetative: hipotensiune ortostatică, inversarea ritmului nictemeral al TA şi frecvenţei cardiace, tulburări de micţiune şi ale tranzitului intestinal, impotenţă. De asemenea, sunt prezente tulburări asociate neuropatiei senzitive (hipoestezie, senzaţii de arsură distală etc.) sau motorii (sindromul „picioarelor neliniştite").

Tulburările hematologice. Sângerările la diverse niveluri fac parte din tabloul sindromului uremic. Frecvent se întâlnesc epistarxis, echimoze, purpure, sângerări gastrointestinale. Rar se consta pericarditată uremică hemoragică şi sângerări intracraniene. Instruirea dializei corectează de regulă aceste tulburări. Cauzele sindromului hemoragipar sunt complexe, pe primul plan situându-se defectele calitative ale plachetelor sangvine cauzate de toxemia uremică.

15.5.1. *Tratamentul pacientului cu BCR*

Având în vedere complexitatea patologiei şi a comorbidităţilor, pacientul cu BCR necesită o abordare atentă, integrată, coerentă în timp. Reprezentarea schematică a modelului conceptual de management al BCR este redată în figura 1. Pacientul trebuie luat în evidenţă de către nefrolog în stadiile precoce ale bolii, care va evalua

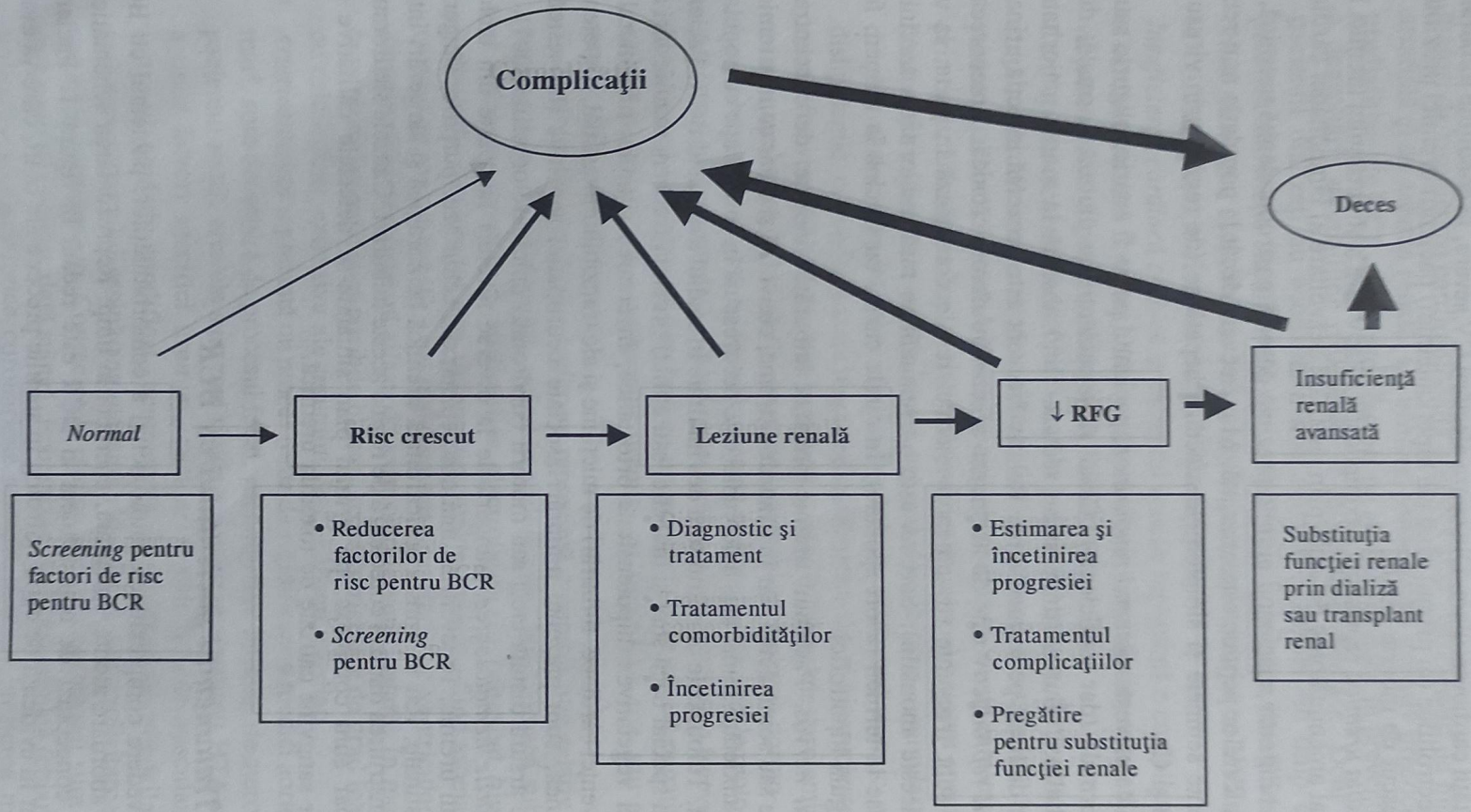


Figura 1. *Modelul conceptual al managementului pacientului cu boală cronică de rinichi* (modificat după Ghidul K/DOQI – *National Kidney Foundation*, *Am J Kidney Dis* 39 [Suppl February 2002])

factorii de risc pentru progresia BCR, precum şi complicaţiile sau factorii de risc pentru acestea. Tratamentul BCR are ca *scopuri*:

1. încetinirea ratei de progresie a disfuncţiei renale;
2. prevenţia/tratamentul complicaţiilor şi
3. pregătirea pacientului pentru dializă sau transplant renal.

15.5.1.1. *Tratamentul de încetinire a progresiei BCR*

A. *Intervenţii dietetice*

Dieta hipoproteică (0,6-0,8 g/kgc/zi) a fost considerată mult timp un mijloc esenţial de încetinire a progresiei BCR. Studii recente au arătat că rata de progresie este influenţată minim sau deloc de dieta hipoproteică. Mai mult, la mulţi pacienţi, dieta săracă în proteine comportă riscul malnutriţiei, asociată cu o morbiditate şi mortalitate ridicate. De altfel, pacienţii cu BCR avansată prezintă o restricţie spontană a aportului de proteine. Ca urmare, dieta hipoproteică este indicată cel mult la subiecţii motivaţi, complianţi, cu o rată a progresiei BCR lente şi la care starea de nutriţie poate fi evaluată periodic.

Dieta săracă în fosfaţi anorganici ar putea avea efecte de încetinire a progresiei BCR, însă rezultatele actuale sunt incerte. Totuşi, având în vedere riscul de calcificări cardiovasculare (şi patologia CV asociată) determinat de hiperfosfatemie, dieta hipofosfatică este indicată la pacienţii cu BCR stadiile 3-5.

Dieta săracă în lipide ar favoriza, conform unor date care necesită confirmare, un declin mai lent al funcţiei excretorii renale. Ţinând însă cont de riscul CV asociat dislipidemiei, dieta hipolipidică este indicată la toţi pacienţii cu BCR.

Rolul *restricţiei sodate* în progresia BCR nu a fost evaluată în mod direct, fiind însă o măsură logică, având în vedere că regimul hiposodat facilitează acţiunea medicaţiei antihipertensive, în primul rând a celei care interferează cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

B. *Controlul tensional adecvat*

Numeroase studii efectuate în ultimii 20 de ani au evidenţiat că un control tensional strict (sub 130/85 mmHg sau chiar sub 125/75 mmHg), *indiferent de agenţii terapeutici antihipertensivi utilizaţi*, determină încetinirea ratei de degradare a RFG cu cel puţin 2 ml/min/an. Ca urmare a acestor date, ghidurile de hipertensiune recomandă:

- reducerea TA < 130/85 mmHg la pacienţii cu BCR stadiile 1-4 şi cu proteinurie < 1 g/24 h;
- reducerea TA sub 130/85 mmHg la pacienţii cu BCR stadiile 1-4 cu proteinurie > 1 g/24 h.

Frecvent, aceste ţinte tensionale sunt dificil de obţinut în BCR, fiind necesare multiple antihipertensive în doze mari.

C. *Interferarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Numeroase studii experimentale au evidenţiat rolul nefrotoxic al angiotensinei II şi al aldosteronului. În BCR, în special nivelurile locale, tisulare, ale acestor doi hormoni sunt ridicate, stimulând procesele inflamatorii cronice, precum şi fibrogeneza renală (vezi mai sus). Ca urmare, s-a presupus că medicamentele care interferează cu SRAA ar avea un efect nefroprotectiv suplimentar (în principal antiproteinuric), dincolo de cel strict antihipertensiv. Într-adevăr, rolul nefroprotectiv al *inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei* (*IECA*) a fost demonstrat pentru glomerulopatiile cronice non-diabetice, dar şi pentru nefropatia diabetică asociată DZ tip 1. Riscul relativ de a atinge stadiul terminal al BCR este redus cu circa 30% la pacienţii cu tratament cronic cu IECA, în comparaţie cu pacienţii trataţi cu antihipertensive convenţionale. Mai mult, la subiecţii cu BCR trataţi precoce cu IECA, rata de progresie a bolii este extrem de lentă sau absentă. La pacienţii renali cu DZ tip 2, datele privind IECA sunt neconvingătoare, blocanţii calcici non-dihidropiridinici (verapamil sau diltiazem) sunt la fel de eficienţi ca IECA. Deşi tratamentul cu IECA ca nefroprotectoare a devenit standard în ultimul deceniu, aceşti agenţi au fost contestaţi recent de datele marelui trial ALLHAT, de un studiu canadian la pacienţi diabetici şi de o metaanaliză a studiilor de nefroprotecţie, care nu evidenţiază efecte nefroprotective ale IECA. Aceste date, deşi intens criticabile, sugerează că cel puţin la unii pacienţi renali (vârstnici, ateroscleroticî), tratamentul cu IECA ar putea duce chiar la un declin al funcţiei renale. De altfel, interferarea sistemului de autoreglare a hemodinamicii intrarenale de către IECA este bine cunoscut (vezi capitolul „Insuficienţa renală acută"). Ca urmare, tratamentul cu IECA trebuie efectuat cu prudenţă, sub atenta monitorizare a funcţiei renale şi a ionogramei. Un algoritm de utilizare practică a IECA este redat în figura 2.

Mai mult, IECA nu pot preveni conversia întregii cantităţi de angiotensină I în angiotensină II, existând şi alte enzime, neinfluenţabile de către această medicaţie, care realizează conversia. În acest sens, teoretic, *blocanţii receptorului AT1 al angiotensinei II* („sartani"), prin interferarea directă a receptorului, prezintă un avantaj nefroprotector suplimentar. Într-adevăr, sartanii au un efect antiproteinuric cel puţin comparabil cu al IECA, având în plus avantajul unui profil al reacţiilor adverse mai bun.

La pacientul cu DZ tip 2 a fost demonstrat în mod clar, în mari trialuri randomizate şi controlate, efectul nefroprotectiv al blocanţilor receptorului AT1 al angiotensinei II („sartani"). Irbesartanul reduce cu 18-30% progresia BCR la aceşti pacienţi. Efectul nefroprotector al irbesartanului este dependent de doză, fiind mai mare la administrarea cronică a 300 mg comparativ cu 150 mg pe zi. Mai mult, sartanii sunt nefroprotectori eficienţi şi în cazul nefropatiei diabetice incipiente (în stadiul microalbuminuric), împiedicând progresia spre stadiul clinic manifest (proteinuric).

Date mai recente au evidenţiat rolul antiproteinuric al *medicaţiei antialdosteronice* (spironolactona şi eplerenona) în doze reduse, la care reacţiile adverse (hiperkaliemia, tulburările hormonale) sunt rare. Medicaţia antialdosteronică prezintă avantajul că, în acelaşi timp, exercită un efect remodelant cardiac, cardioprotecţia indusă de această medicaţie fiind dovedită cel puţin la populaţia non-renală.

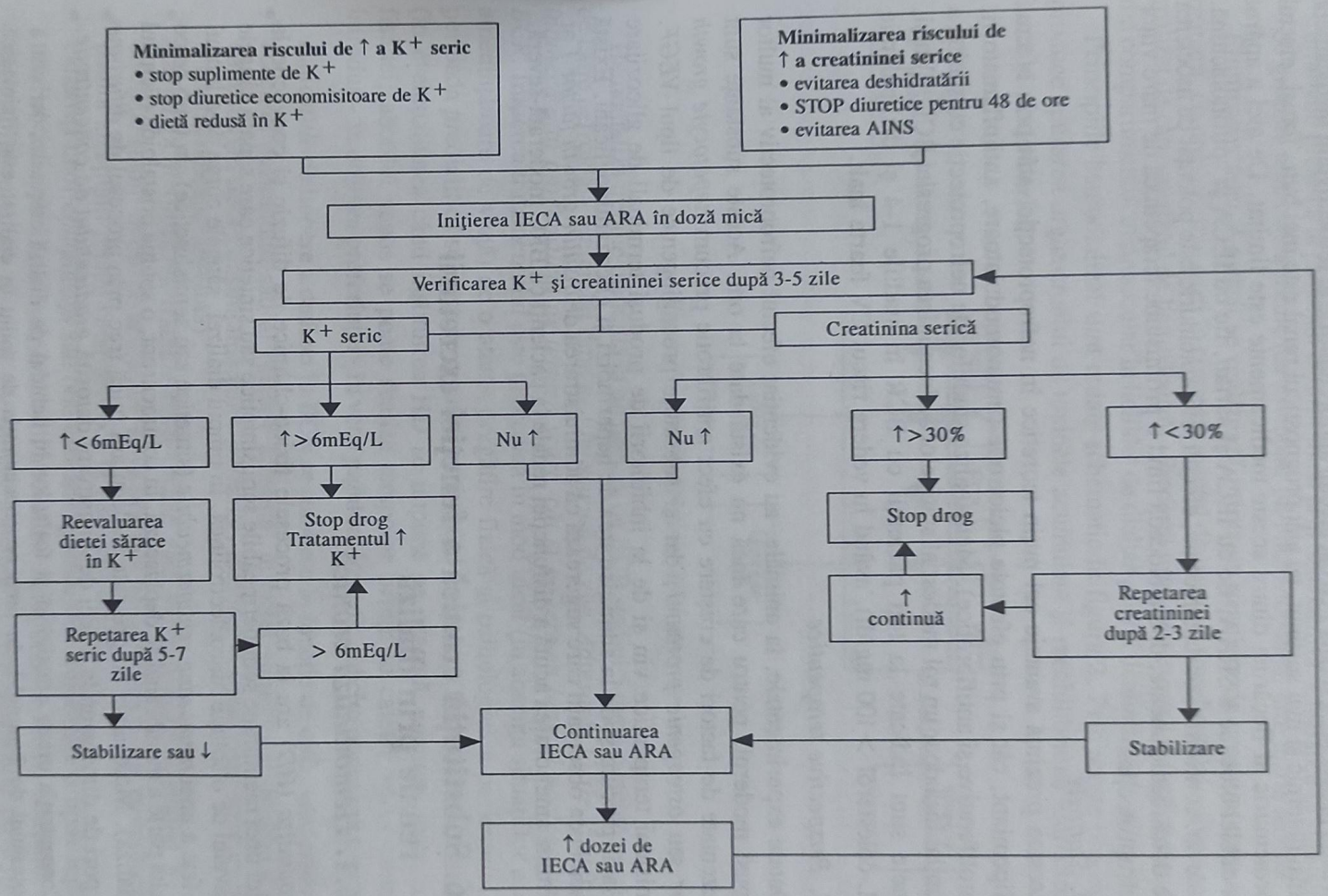


Figura 2. *Algoritm de inițiere a tratamentului cu IECA și blocanți ai receptorului angiotensinei II*

Eficienţa efectului antiproteinuric al medicaţiei care interferează cu SRAA are importanţă prognostică renală : cu cât efectul antiproteinuric al respectivului medicament este mai puternic şi mai susţinut, cu atât prognosticul renal este mai bun. Totuşi, efectul antiproteinuric al fiecăruia dintre aceste medicamente este limitat. De aici a apărut ideea dublei blocade a SRAA, fie cu IECA şi sartan, fie cu IECA şi spironolactonă. Într-adevăr, conform unor date recente, efectul antiproteinuric este potenţat de asocierea a câte două medicamente, dubla blocadă fiind o promisiune terapeutică de mare viitor în nefroprotecţie.

D. Statinele

Acestea prezintă avantaje cel puţin teoretice în nefroprotecţie, atât prin efectul hipolipemiant, cât şi prin efectele pleiotrope (imunomodulatoare, antiinflamatorii, antiproliferative şi antifibrotice). Metaanaliza studiilor de nefroprotecţie cu statine a evidenţiat însă doar un rol modest al statinelor în încetinirea progresiei BCR. Totuşi, statinele sunt indicate la toţi pacienţii cu BCR în stadiile 1-4 şi dislipidemie (LDL-colesterol > 100 mg/dl), având în vedere riscul CV foarte înalt.

E. Perspective terapeutice

Datele experimentale, la animale, au evidenţiat efectul nefroprotectiv al multor compuşi moderni, pentru care încă nu există date la om. Aceste substanţe sunt reprezentate de factori de creştere cu efect antifibrotic precum *hepatocyte growth factor* sau *osteogenic protein-1*, dar şi substanţe proangiogenice de tipul *VEGF*. Promisiuni terapeutice vin şi de la inhibitorii de produşi terminali de glicozilare avansată, precum şi de la administrarea de heparinoizi şi glicozaminoglicani. Există de asemenea observaţii care sugerează că administrarea de *insulin-growth factor 1* ar determina ameliorarea acută a disfuncţiei renale la pacienţi cu BRC moderată-severă.

15.6. Substituţia cronică a funcţiei excretorii renale prin dializă

15.6.1. *Hemodializa cronică*

Hemodializa (*HD*) are la bază procesele fizico-chimice de difuzie şi convecţie la nivelul unei membrane semipermeabile semisintetice sau sintetice care separă sângele bolnavului de o soluţie hidroelectrolitică. În timpul dializei, sângele curge de-a lungul unei feţe a unei *membrane semipermeabile* (sintetice sau semisintetice), în timp ce pe cealaltă parte a membranei se deplasează, în contracurent, o soluţie cristaloidă (lichidul de dializă). Moleculele cu greutate moleculară mică trec prin procesul de *difuziune* prin pori de dimensiunile a zeci de Ångstromi datorită *gradientului de concentraţie*.

Concentraţia ureei, creatininei şi fosfaţilor în lichidul de dializă este zero, iar cea a potasiului de 2 mmol/l, în timp ce concentraţia de sodiu în dializat este fiziologică (135-140 mmol/l). Conform legilor difuziunii, cu cât o moleculă este mai mare, cu atât rata de transfer prin membrană este mai lentă. Astfel, difuziunea ureei (60 daltoni) este

mai rapidă, în timp ce epurarea moleculelor de creatinină (113 daltoni) este mai lentă. Clearance-ul fosfaţilor anorganici este atât de lent, încât hiperfosfatemia este aproape invariabil prezentă la pacientul dializat tratat prin hemodializă. Clearance-ul substanţelor cu greutate moleculară medie (de exemplu, β2-microglobulină) este foarte modest.

Eliminarea apei şi a sării se realizează printr-un gradient de presiune transmembranară, cu presiuni mai mici în compartimentul dializatului (gradientul de presiune este realizat de către aparatul de hemodializă). Procesul prin care excesul de apă şi sare trece din compartimentul intravascular în lichidul de dializă poartă denumirea de *ultrafiltrare*.

Principiile hemodializei sunt redate schematic în figura 2. Prin aceste procese se produce epurarea organismului de toxinele acumulate şi reechilibrarea hidroelectrolitică şi acido-bazică.

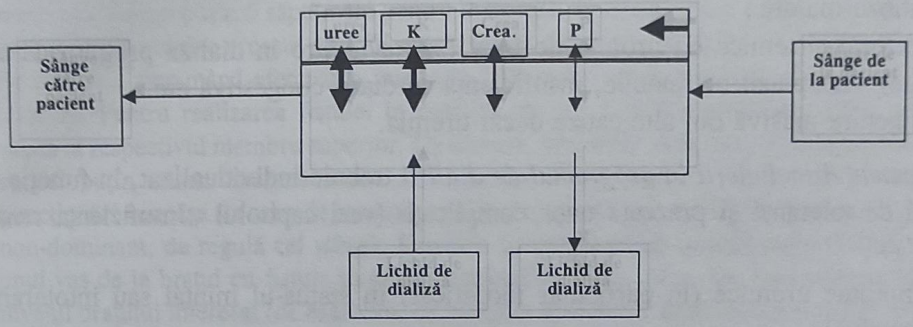


Figura 3. *Principiile hemodializei*

Hemodializa trebuie instituită la un pacient cu BCR stadiul 5 după o atentă urmărire de către nefrolog – preferabil timp de luni sau ani de zile. *Adresarea târzie la nefrolog întunecă atât prognosticul pe termen scurt, cât şi pe termen lung al pacientului cu BCR.* Iniţierea tratamentului este precedată în mod ideal (în absenţa situaţiilor acute, ameninţătoare de viaţă) de o atentă pregătire fizică şi psihologică a pacientului. În perioada predialitică se impune crearea unui abord vascular : fistula arterio-venoasă (în eventualitatea când instituirea HD se impune ca urgenţă, înaintea maturizării fistulei, abordul venos se poate realiza temporar printr-un cateter venos central, introdus – în ordinea preferinţei - în vena jugulară internă, subclaviculară, femurală).

Indicaţiile de iniţiere a dializei în BCR se stabilesc în funcţie de mai multe *criterii* :

- acceptul pacientului sau al rudelor acestuia, în cazul subiectului obnubilat sau comatos (în lipsa consimţământului informat, iniţierea dializei cronice reprezintă o contraindicaţie absolută) ;
- stadiul BCR (iniţierea tratamentului cronic este indicată doar în stadiul 5 ; în celelalte stadii, în caz de acutizare, se va practica hemodializa acută, temporară) ;
- natura afecţiunii renale (mai precoce la pacienţii diabetici) ;
- existenţa unor complicaţii sau boli asociate (psihozele, oligofrenia şi lipsa suportului social reprezintă contraindicaţii absolute ; malignităţile active, netratate sau netratabile, precum şi toate afecţiunile asociate cu un prognostic pe termen scurt-mediu rezervat) ;

- vârsta bolnavului (vârsta înaintată nu mai reprezintă o contraindicaţie absolută în ţările dezvoltate);
- starea psihică a bolnavului;
- situaţia familială, socială şi profesională (lipsa unui domiciliu stabil reprezintă o contraindicaţie absolută);
- disponibilităţile logistice ale centrului de dializă pentru primirea pacienţilor.

Momentul iniţierii dializei depinde de o serie de parametri clinici şi/sau paraclinici care au fost discutaţi în cadrul capitolului „Insuficienţa renală acută".

Contraindicaţiile majore ale hemodializei cronice sunt reprezentate de:

- refuzul net al pacientului;
- psihoze majore;
- afecţiuni sistemice cu prognostic grav (supravieţuire în dializă prognozată sub 1 an): neoplazii netratabile, insuficienţă cardiacă congestivă etc.;
- sângerare masivă din alte cauze decât uremia.

Momentul includerii în programul de dializă trebuie individualizat, în funcţie de gradul de toleranţă şi prezenţa unor complicaţii (vezi capitolul „Insuficienţa renală acută"):

- simptome uremice (în particular modificări în status-ul mintal sau intoleranţa digestivă);
- hiperhidratarea refractară;
- sângerare secundară efectelor uremice asupra adezivităţii plachetare;
- clearance de creatinină < 10 ml/min;
- pericardita uremică (indicaţie de urgenţă);
- hiperkaliemie sau acidoză refractare la tratamentul conservator;
- manifestări severe de neuropatie uremică, malnutriţie progresivă şi deteriorarea fizică.

Odată începută, HD cronică nu poate fi întreruptă (decât dacă pacientul este transplantat renal sau trece în program de dializă peritoneală). În foarte rare cazuri, la pacienţi cu IRA severă, determinând aparent BCR stadiul 5, se obţine o recuperare parţială a funcţiei renale, astfel că pacientul devine independent de dializa cronică la 3-18 luni după iniţierea acesteia). Pacientul va fi dializat de 2-3 ori pe săptămînă (12-15 ore în total) în funcţie de diureza restantă, starea metabolică şi hemodinamică, precum şi de performanţele tehnice ale echipamentului de dializă.

Ca urmare a HD cronice corecte, starea generală se îmbunătăţeşte rapid, pacientul putând duce o viaţă aproape normală, cu o activitate profesională ajustată şi o viaţă afectivă satisfăcătoare. În condiţiile unei dialize eficiente şi în absenţa complicaţiilor, spitalizarea nu este necesară. În prezent, în România, HD se practică în regim ambulator, în centrele judeţene de dializă, pacienţii fiind aduşi cu salvarea de la domiciliu, de 3 ori pe săptămână.

În ţările dezvoltate se practică, la o minoritate a pacienţilor HD, selecţionaţi, în funcţie de disponibilităţile financiare, logistice şi/sau de acceptabilitatea pacientului, metode speciale

de dializă : hemodializa zilnică diurnă (2-3 ore pe zi, în centrul de dializă) sau hemodializa nocturnă la domiciliu (6 şedinţe pe săptămână, noaptea, câte 6-8 ore), aceasta din urmă la subiecţi foarte motivaţi, care eventual au în familie un cadru medical. Aceste două metode se asociază cu o stare generală excelentă, absenţa manifestărilor şi complicaţiilor uremiei cronice, precum şi o supravieţuire net superioară.

Abordul vascular la pacientul hemodializat cronic

Fistula arterio-venoasă (FAV) reprezintă abordul vascular cronic de preferat la pacientul hemodializat. De preferinţă, FAV trebuie creată (de către un chirurg cardiovascular, de regulă) cu cel puţin 6 luni anterior iniţierii HD. FAV, realizată iniţial la nivel antebrahial, are nevoie de cel puţin 6 săptămâni pentru maturare. În unele cazuri (vârstnici, diabetici, femei) există un risc crescut ca FAV antebrahială (la nivelul tabacherei anatomice) să nu funcţioneze, impunând efectuarea unei alte FAV mai cranial (medio-brahial sau la plica cotului). Pentru realizarea fistulei în condiţii optime este necesară integritatea patului venos la respectivul membru superior. Ca urmare, pacientul va fi instruit de către nefrolog cu cel puţin un an înaintea momentului prezumtiv al iniţierii dializei să nu accepte puncţionări venoase (în scop de recoltări sau de tratamente injectabile) la membrul superior non-dominant, de regulă cel stâng). Ulterior, se contraindică puncţionarea fistulei sau a unui vas de la braţul cu fistula în afara centrului de HD ; nu se vor face compresiuni la nivelul braţului interesat (de exemplu, cu manşeta aparatului de tensiune) şi vor fi limitate solicitările fizice la acest nivel. Pacienţii vor fi instruiţi să nu doarmă pe braţul cu fistulă, să nu poarte greutăţi care să comprime fistula, să evite traumatismele directe ale acesteia. Ei trebuie să cunoască modalitatea de evaluare a funcţionării fistulei (puls, tril, suflu), să recunoască infecţia sau tromboza şi să anunţe unitatea de hemodializă imediat ce remarcă anomalii. Tegumentul va fi spălat zilnic şi înaintea şedinţei de hemodializă cu săpun bactericid. Există indicii că tratamentul medicamentos cu dipiridamol are un efect superior celui cu acid acetilsalicilic în a preveni tromboza, prin limitarea hiperplaziei venoase.

FAV se poate *infecta* (de regulă, infecţie stafilococică, responsivă la antistafilococice majore de tipul vancomicinei) sau *tromboza*. Tromboza fistulei este favorizată de hipotensiunea intradialitică, compresie, preexistenţa stenozei, status-ul pro-coagulant. În unele cazuri este posibilă dezobstrucţia FAV cu o sondă Fogarty. De regulă însă, este necesară inserţia unui cateter venos central până la crearea şi maturarea unei noi FAV (cranial faţă de vechea fistulă sau la membrul contro-lateral). Rareori, FAV veche (de peste 5 ani) se poate *hipertrofia*, determinând sindrom hiperkinetic şi necesitând reconstrucţia sau închiderea chirurgicală.

La pacienţii cu un pat vascular foarte fragil, crearea unei FAV native funcţionale poate fi imposibilă. La aceşti subiecţi se apelează la inserţia unei *proteze vasculare* (*Goretex*) între o arteră şi o venă a membrului superior. În cursul şedinţei de dializă, această proteză va fi puncţionată. Proteza vasculară are o funcţionalitate mai redusă în timp în comparaţie cu FAV nativă, iar riscul infecţios este considerabil (practic, „endarterita" grefonului poate provoca o stare septică severă, similară endocarditei bacteriene cu stafilococ).

Cateterul venos central (CVC) reprezintă o soluţie de compromis în ceea ce priveşte abordul vascular la pacientul cu uremie cronică, fie din cauza prezentării tardive la nefrolog,

în absenţa unei FAV funcţionale, fie ca urmare a compromiterii FAV la un pacient aflat deja în program de HD cronică. CVC se inserează, de obicei, în vena jugulară internă (a doua opţiune fiind vena subclaviculară). Prezenţa CVC se asociază cu un risc de infecţie (sepsis sever) cu atât mai mare cu cât prezenţa sa este mai îndelungată. Starea micro-inflamatorie cronică consecutivă prezenţei cateterului, chiar aparent „neinfectat" se asociază cu o supravieţuire redusă. Ca urmare, CVC va fi menţinut numai atât cât este strict necesar şi va fi evitat în toate situaţiile în care acest lucru este posibil.

În cazul în care capitalul vascular este epuizat, iar trecerea la dializă peritoneală sau transplantul renal sunt imposibile/contraindicate, o soluţie *in extremis* este reprezentată de inserţia unui *CVC permanent*. Acesta are un traiect subcutanat, dezvoltându-se la acest nivel un manşon fibros cu rolul de împiedicare a pătrunderii germenilor la nivelul cateterului. Deşi „permanent", acest tip de cateter rareori funcţionează mai mult de 1 an, fiind expus trombozei sau chiar infecţiei.

Eficienţa hemodializei depinde de:

- fluxul sangvin (ideal >300 ml/min);
- fluxul dializatului (500-900 ml/min);
- eficienţa dializorului (parametri precum suprafaţa, clearance-ul pentru uree, clearance-ul pentru molecule cu greutate moleculară medie);
- greutatea moleculară a solviţilor;
- timpul de dializă.

Evaluarea eficienţei hemodializei se realizează prin:

- evaluarea clinică (starea generală, starea de nutriţie, prezenţa foetorului uremic, controlul tensional);
- parametri biochimici (uree, creatinină, albumină serică);
- parametri specifici:
  - rata de reducere a ureei (pre- *vs* postdializă) – normal > 70%,
  - parametrul Kt/V (unde K defineşte parametrii dializorului, t reprezintă factorul timp, iar V este volumul de distribuţie a ureei, dependent de dimensiunile pacientului); pentru o dializă eficientă, Kt/V trebuie să fie ≥ 1,4.

Complicaţiile acute ale hemodializei sunt reprezentate de:

- *hipotensiunea intradialitică* – favorizată de:
  - estimarea greşită a greutăţii uscate (vezi mai jos),
  - neuropatia vegetativă autonomă,
  - o rată de ultrafiltrare mare (îndepărtarea unei cantităţi mari de apă din spaţiul intravascular per unitate de timp),
  - centralizarea circulaţiei (de exemplu, vasodilataţie splanhnică din cauza unei mese abundente intradialitice),
  - aparate de dializă primitive, cu rată de ultrafiltrare inconstantă,
  - utilizarea ca bază tampon în lichidul de dializă a acetatului în locul bicarbonatului,
- *embolia gazoasă* – este o complicaţie extrem de rară, dar potenţial fatală, fiind determinată de greşeli flagrante de tehnică;
- *cefaleea, intoleranţa digestivă* – sunt posibile în special la pacienţi cu retenţie azotată foarte ridicată, la care se practică o dializă prea intensivă; o formă severă, însoţită

de tulburări neurologice, este *sindromul de dezechilibru de dializă*, cauzat de edemul cerebral consecutiv unor prime dialize intensive, în absenţa unor măsuri de precauţie (debite sangvine mici, timp de dializă scurtat, utilizarea unor substanţe hiperosmolare).

- *sângerările* intradialitice la un pacient bine dializat sunt o urmare fie a supradozării heparinei în circuitul extracorporeal, fie unor cauze independente de prezenţa sindromului uremic. Utilizarea heparinoizilor cu greutate moleculară mică sau a heparinei în cantităţi minime preîntâmpină, de regulă, repetarea accidentelor hemoragice;
- *coagularea dializorului* este cauzată de o heparinizare insuficientă.
- *accidentele alergice* pot apărea la prima utilizare a dializorului, mai ales la cele cu biocompatibilitate redusă, precum şi în cazul reutilizării dializorului după sterilizare (neuzuală în ţara noastră). În alte cazuri, reacţiile alergice sunt un efect al administrării intradialitice a unor medicamente cu potenţial alergogen;
- *pruritul* este de cele mai multe ori un semn de dializă ineficientă, mai rar fiind cauzat de hiperparatiroidismul sever sau neuropatia uremică.
- *hemoliza intradialitică* este o complicaţie rară, urmare a unor greşeli de tehnică a dializei: prezenţa unor contaminanţi, alterarea compoziţiei lichidului de dializă, temperaturi inadecvate ale soluţiei de dializă etc. Un grad de hemoliză este prezent la orice şedinţă de hemodializă, ca efect al traumei mecanice determinate de circuitul extracorporeal: această minoră contribuie însă la anemia renală a pacientului uremic hemodializat.
- aritmiile intradialitice sunt favorizate de schimburile rapide de ioni în cursul şedinţei de dializă; apar, de regulă, la pacienţii cu cardiomiopatie uremică severă, preexistentă.

Dieta şi evaluarea stării de nutriţie la pacientul hemodializat cuprinde:

- aport caloric şi aport proteic *normale*: 1-1,5 g/kgc;
- restricţii privind aportul de *sare* şi *lichide*, astfel încât greutatea predialitică să nu fie > 3% din greutatea ideală; aceste restricţii sunt mai puţin severe la pacienţii cu diureza restantă normală şi fără HTA severă;
- controlul strict al aportului de *potasiu* şi *fosfaţi*, prin evitarea alimentelor bogate în aceste elemente şi respectarea regulilor de preparare a legumelor;
- evitarea abuzului de *alcool* şi interzicerea *fumatului*;
- *indicatorii biochimici ai stării de nutriţie* la pacienţii hemodializaţi sunt reprezentaţi de albumină, pre-albumină, uree, creatinină serică şi colesterol. Cu cât aceşti parametri sunt mai mici în predializă, cu atât malnutriţia este mai probabilă. Creatinina serică reprezintă un marker al masei musculare – valori prea mici predialitice (de exemplu, < 6 mg/dl) sunt îngrijorătoare la pacientul dializat cronic, iar valorile prea mari (de exemplu, > 13 mg/dl) semnalizează o dializă ineficientă.

15.6.1.1. *Hipertensiunea arterială la pacientul hemodializat*

Hipertensiunea arterială este, la majoritatea pacienţilor dializaţi un proces volum-dependent, astfel că o dializă optimă determină normotensiune în absenţa oricărei medicaţii antihipertensive.

Pacientul dializat este, de regulă, oliguric sau anuric, astfel că între două şedinţe de dializă acumulează un *spor interdialitic în greutate* (care va fi eliminat în cursul şedinţei prin ultrafiltrare). *Greutatea uscată* este greutatea optimă cu care pacientul iese din dializă, fără a prezenta hipotensiune arterială sau acuze subiective (vertij, cefalee, crampe) şi nici HTA severă la următoarea şedinţă de dializă. Greutatea uscată se stabileşte prin tatonare, astfel ca pacientul să fie normotensiv sau uşor hipertensiv la şedinţa următoare de dializă. Hiperhidratarea latentă se poate estima prin decelarea HTA predialitice, dar şi prin evaluarea ecografică a venei cave superioare (dilatată, fără colaps inspirator) sau determinarea nivelului seric al peptidului natriuretic atrial.

Valorile ţintă ale TA la pacientul cu HD trebuie în principiu să fie ≤ 140/90 (predialitic, deci chiar înaintea şedinţei de dializă). Conform unor date recente, TA predialitică uşor crescută se asociază cu o mortalitate pe termen lung mai redusă decât în cazul TA normale ! Postdialitic, TA nu trebuie să fie ≤ 110/80 pentru a se evita ischemia coronariană şi cerebrală. Evaluarea afectării organelor-ţintă trebuie efectuată sistematic, având în vedere importanţa patologiei vasculare. Frecvent, ca efect al disautonomiei vegetative, pacientul dializat prezintă abolirea ritmului nictemeral fiziologic, cu valori tensionale nocturne identice sau mai ridicate faţă de cele diurne. Ca urmare, monitorizarea automată ambulatorie a TA este indicată periodic la aceşti pacienţi.

Dacă ajustarea greutăţii ideale nu determină normotensiune, este indicat tratamentul medicamentos. *Alegerea clasei de medicamente* se face în funcţie de patologia asociată :

- *diureticele de ansă* la pacienţi cu funcţie renală reziduală – vor fi întotdeauna prima opţiune, având în vedere patogenia HTA la pacientul uremic. Dozele uzuale de diuretic sunt semnificativ mai mari comparativ cu subiecţii non-renali (120-500 mg/zi) ;
- *beta-blocantele* la pacienţii cu angină, tahiaritmie, postinfarct miocardic ; la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este indicat carvediolul (2 × 6,25-12,5 mg/zi) ;
- *IECA* la pacienţii dializaţi cu insuficienţă cardiacă, hipertrofia sau disfuncţia ventricolului stâng, nefropatie diabetică ; IECA pot fi dezavantajoase, în doze mari, din cauza posibilităţii închiderii diurezei restante, precum şi a riscului de rezistenţă la efectul terapeutic al eritropoietinei ;
- *inhibitori de receptor AT1 ai angiotensinei II*, în caz de tuse sau edem angioneurotic la IECA ;
- blocanţi ai canalelor de calciu (verapamil, diltiazem, dihidropiridine), la pacienţi vârstnici, cu HTA sistolică, la anginoşi.

15.6.1.2. *Anemia renală la pacientul dializat*

Anemia renală este în primul rând consecinţa deficitului relativ (la gradul anemiei renale) de eritropoietină. Alţi factori contributori la anemia pacientului cu sindrom uremic sunt reprezentaţi de deficitul absolut sau relativ (funcţional) de fier, starea (micro)inflamatorie, pierderile gastro-intestinale (sau pe alte căi) de sânge, hiperparatiroidismul secundar (inducând fibroza medulară), deficitul de vitamină B_{12} şi acid folic, hemoliză, scurtarea duratei de viaţă a hematiilor etc. Anemia este prezentă la peste 90% dintre pacienţii cu BCR stadiul 5, cu excepţia celor cu boală polichistică

renală, la care capacitatea de sinteză a eritropoietinei este păstrată. Anemia renală este de regulă normocromă, normocitară, cu excepţia cazurilor cu deficit sever de fier. În stadiul uremic, anemia este la prezentare, în absenţa tratamentului anterior cu eritropoietină, moderată-severă (Hb 6-10 g/dl). Sunt prezente manifestările sindromului anemic, care într-o oarecare măsură se suprapun cu manifestările sindromului uremic. Gradul anemiei este un determinant major al morbidităţii cardiovasculare şi al mortalităţii la pacientul renal.

Impactul clinic al anemiei renale este multiplu:

- creşterea morbidităţii cardiovasculare şi a mortalităţii;
- reducerea ofertei şi a utilizării tisulare a oxigenului;
- reducerea debitului cardiac;
- hipertrofie ventriculară stângă;
- dilataţie cardiacă;
- angină pectorală;
- insuficienţă cardiacă *de novo*;
- reducerea funcţiei cognitive a acuităţii mentale;
- cicluri menstruale neregulate;
- reducerea funcţiei sexuale;
- alterarea răspunsului imun;
- afectarea creşterii;
- feritina serică (optim 200-500 ng/ml);
- saturaţia transferinei (optim 30-40%);
- hematiilor hipocrome (optim < 2,5-5%).

Tratamentul anemiei renale

Tratamentul anemiei renale are ca punct central administrarea de eritropoietină umană recombinată genetic (EPO). Administrarea acesteia se face conform ghidurilor europene şi naţionale, având în vedere complexitatea tratamentului şi costurile mari legate de acesta, astfel:

- indicaţie pentru EPO: toţi pacienţii cu BCR stadiul 4 şi 5 cu anemie renală (Hb < 11 g/dl sau Ht < 33%) la care s-au exclus alte cauze de anemie (în principal deficitul de fier şi inflamaţia);
- mod de administrare: s.c. sau i.v. (se preferă s.c., datorită necesarului de EPO mai redus);
- frecvenţă de administrare: 1-3 administrări pe săptămână;
- doza de atac: 80-120 U pe săptămână (mai mare la administrarea i.v.);
- dacă Hb creşte cu < 0,7 g/dl în timp de 2-4 săptămâni – se creşte doza de EPO cu 50%;
- dacă Hb creşte cu > 2,5 g/dl şi depăşeşte Hb-ţintă, doza de EPO se reduce cu 25-50%;
- rezistenţa la EPO se defineşte ca un necesar > 300 U/kgc/săptămână pentru a atinge sau menţine valorile-ţintă ale EPO.

Tratamentul cu EPO este în general bine tolerat ; până la 30% dintre pacienţi pot dezvolta HTA, iar la unii pacienţi poate fi favorizată tromboza accesului vascular. Un anumit tip de EPO (α) se asociază cu manifestări alergice severe, determinate de dezvoltarea imunităţii la EPO şi manifestându-se clinic prin *aplazie pură a celulelor hematice*, deci anemie severă. Această aplazie este cauzată aparent de efectul alergenic al unui adjuvant conţinut în molecula de EPO-α. O alternativă la EPO o constituie un derivat al acesteia, darbepoietina, cu aceleaşi efecte eritropoietice, însă cu administrare mai rară – la 2-4 săptămâni. Administrarea de darbepoietină s.c. are dezavantajul că este dureroasă.

Tratamentul adjuvant al anemiei renale este obligatoriu. În principal, tratamentul adjuvant se referă la administrarea de fier. Absorbţia preparatelor de fier este slabă la pacientul hemodializat, astfel că se indică administrarea i.v., în funcţie de nivelul seric al feritinei :

- feritina < 100 ng/ml : 125 mg Fe i.v./săptămână ;
- feritina > 100 ng/ml : 25 -125 mg Fe i.v./săptămînă ;
- feritina > 800 ng/ml : oprirea admininstrării de Fe i.v. pentru 3 luni.

Conform unor date recente, chiar şi în absenţa tratamentului cu eritropoietină, corecţia status-ului marţial cu fier intravenos la pacientul uremic determină ameliorarea anemiei renale.

Tratamentul adjuvant, dincolo de corecţia status-ului marţial, cuprinde administrarea de vitamina B_{12}, alte vitamine din grupul B, incluzând acidul folic, vitamina C i.v.

Date recente au arătat că o corecţie *totală* a anemiei (până la valori > 13 g/dl ale Hb) la pacienţii dializaţi cronic se asociază cu o morbiditate şi o mortalitate ridicată în comparaţie cu subiecţii la care s-a făcut corecţia *parţială* (până la valorile-ţintă stabilite de ghiduri). La pacienţii în predializă, corecţia totală a anemiei nu prezintă un beneficiu suplimentar faţă de cea parţială. Mai mult, corecţia totală a anemiei nu îmbunătăţeşte suplimentar calitatea vieţii la pacienţii cu BCR severă.

15.6.1.3. *Anomaliile metabolismului mineral. Osteodistrofia renală la pacientul dializat*

Rinichiul având o funcţie esenţială în hidroxilarea vitaminei D, pacientul cu BRC avansată prezintă un deficit relativ de vitamina D activă. Aceasta duce la hipocalcemie cronică, care, împreună cu nivelurile reduse de vitamina D activată, determină stimularea glandelor paratiroide. Hiperplazia acesteia este stimulată de asemenea direct de către hiperfosfatemie (P < 1,7 mmol/l), cauzată de incapacitatea rinichiului de a excreta fosfaţii anorganici proveniţi din alimentaţie şi din metabolism. Hiperparatiroidismul (PTH > 300 pg/ml) determină mobilizarea calciului din oase, cauzând :

- osteodistrofie renală (*osteitis fibrosa*, os hiperdinamic), însoţită de dureri osoase şi periarticulare, prurit uremic ;
- calcificări vasculare ;
- morbiditate şi mortalitate cardiovasculară crescută.

Nu toţi pacienţii dializaţi prezintă hiperparatiroidism secundar; o proporţie însemnată a subiecţilor uremici au niveluri reduse ale PTH (< 150 pg/ml), această anomalie fiind însoţită de *boala osoasă adinamică*, caracterizată printr-un metabolism osos anormal de redus; consecinţele clinice sunt însă similare celor din hiperparatiroidism; osul adinamic fiind incapabil de a absorbi calciul şi fosfaţii, acestea vor precipita în sânge, determinând calcificări ale ţesuturilor moi, în primul rând ale vaselor mari şi cordului. Etiologia bolii osoase adinamice este necunoscută; într-o minoritate a cazurilor, este un efect al acumulării de aluminiu (tratament intempestiv cu pansamente gastrice conţinând săruri de aluminiu) sau tratamentului excesiv cu vitamina D activată.

Diagnosticul exact al osteodistrofiei osoase se face prin puncţie osoasă din creasta iliacă; această modalitate diagnostică se practică însă în puţine centre din lume. Diagnosticul de probabilitate se face pe baza nivelurilor serice ale PTH-ului intact (determinate la intervale de 3 luni). Radiografia comparativă de mâini relevă leziuni de liză subperiostală şi calcificări periarticulare şi arteriale. Calcificările cardiace se cuantifică de asemenea ecografic şi prin computertomografie cu emisie de electroni (evidenţiază calcificările coronariene). Bilanţul fosfocalcic se determină lunar la pacientul dializat.

Tratamentul anomaliilor metabolismului fosfocalcic la pacientul renal

- Hiperfosfatemia se corectează incomplet prin hemodializă. Este necesară reducerea aportului alimentar de fosfaţi (produse din carne conservate sau prelucrate, lactate, cereale), precum şi de fixatori de fosfor, care împiedică absorbţia fosfaţilor din alimente:
  - *calciu acetat* sau *calciu carbonat*, în doze care să conţină minim 600 mg calciu elemental pe zi (pentru Ca acetat) şi 1,5 g Ca pe zi (pentru Ca carbonat); se administrează în timpul meselor;
  - *fixatorii de fosfor non-calcici*: *sevelamer hidroclorid* şi *lanthanum carbonat* au fost implementaţi în arsenalul terapeutic din teama că fixatorii de fosfor calcici ar determina creşterea absorbţiei de calciu în sânge şi ar favoriza calcificările cardiovasculare. Totuşi, potenţa fixatoare a compuşilor non-calcici este mai redusă decât a fixatorilor calcici (necesitând de regulă combinaţia cu aceştia) şi sunt foarte costisitori. *Sevelamer hidroclorid* reduce incidenţa şi progresia calcificărilor coronariene, însă beneficiul său asupra morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare la pacientul renal nu a fost încă demonstrat convingător. De notat că *sevelamer hidroclorid* (Renagel) prezintă de asemenea efecte hipolipemiante. În cazul *lanthanum carbonatului*, există temeri privind acumularea metalului greu în ţesuturi, neconfirmate însă de către studii recente.
- *Vitamina D activată* (*calcitriol*) se opune cu succes, în multe cazuri, hipersecreţiei de PTH; dozele orale uzuale sunt de 0,25-1 mg pe zi; poate fi administrată şi în puls-terapie, injectabil, în cursul şedinţelor de hemodializă. Terapia se iniţiază la valori > 250 pg/ml. Tratamentul se conduce astfel încât să se obţină niveluri-ţintă

ale PTH de 150-300 pg/ml. Principalele neajunsuri sunt tendinţa la hiperfosfatemie şi hipercalcemie (necesitând întreruperea temporară a administrării). Excesul de vitamina D activă poate favoriza calcificările CV. Analogii de vitamina D de tipul *paricalcitol* prezintă efecte adverse mai reduse. O alternativă terapeutică foarte promiţătoare este reprezentată de utilizarea calcimimeticelor (de exemplu, *cinacalcet*), care inhibă PTH prin acţiune directă asupra receptorilor pentru calciu ai glandelor paratiroide şi nu determină hipercalcemie. Ca urmare, este de presupus că incidenţa calcificărilor cardiovasculare sub tratament cu calcimimetice să fie mai redusă.

- *Paratiroidectomia* este indicată în caz de hiperparatiroidism refractar (terţiar), cu valori extreme ale PTH (de obicei, peste 800 pg/ml).
- *Tratamentul bolii osoase adinamice* este mai puţin precizat. Vitamina D este complet contraindicată, iar fixatorii de fosfor calcici trebuie administraţi cu prudenţă, în doze mici. Este posibil ca utilizarea unei concentraţii reduse de calciu în lichidul de dializă (1,25 mmol/l în loc de 1,75 mmol/l) să determine corecţia parţială a bolii. Trebuie identificate eventuale acumulări de aluminiu şi, la nevoie, utilizată terapia de chelare a acesteia.

15.6.1.4. *Starea microinflamatorie la pacientul dializat*

Microinflamaţia joacă un rol cert în patogeneza anomaliilor cardiovasculare şi a malnutriţiei la pacientul uremic. Starea microinflamatorie se evaluează prin monitorizarea periodică a proteinei C reactive şi a altor reactanţi de fază acută. Valori crescute ale CRP reprezintă un important predictor al evenimentelor coronariene şi mortalităţii cardiovasculare în populaţia generală şi la pacienţii uremici. În plus, la pacienţii dializaţi, creşterea CRP se asociază cu anemia (nivel redus al Hb şi/sau necesar de eritropoietină crescut) şi/sau cu malnutriţia (nivel redus de albumină şi prealbumină, nivel crescut de feritină). Valorile patologice ale CRP (N = 0,07-8,2 mg/dL) şi albuminei (N = < 60 de ani 35-53 g/L, 60-80 de ani 35-47 g/L) impun evaluarea clinică şi de laborator pentru a exclude o infecţie locală sau sistemică, malignitate sau malnutriţie. Prezenţa inflamaţiei impune şi re-evaluarea procesului de ateroscleroză (clinic, ultrasonografie carotidiană, test de efort pentru ischemie silenţioasă) – adeseori accelerată în acest context şi la această categorie de pacienţi. Frecvent inflamaţia-microinflamaţia este o urmare a prezenţei cateterului venos central sau a unor focare infecţioase oculte (de exemplu, dentare!).

Recomandările terapeutice în acest context se referă la:

- evaluarea infecţiilor de acces vascular;
- evaluarea infecţiilor cutanate, a ulcerelor extremităţilor la diabetici;
- evaluarea infecţiilor dentare/parodontitei;
- evaluarea de către nefrolog a calităţii dializei;
- puritatea dializatului, conform standardelor naţionale;
- utilizarea de membrane biocompatibile (filtre cu membrană sintetică).

15.6.1.5. *Pacientul diabetic în hemodializă*

Diabeticul hemodializat prezintă frecvent episoade de hipotensiune intradialitică – înalt predictive pentru decesul cardiac. Controlul glicemic trebuie să fie apropiat de optim, având efecte benefice asupra status-ului nutriţional şi a supravieţuirii pacientului. Pacientul diabetic dializat este, de regulă, tratat cu insulină, antidiabeticele orale fiind ineficiente sau chiar periculoase, prin cumulare. Controlul glicemic strict este dificil şi riscant, având în vedere riscul crescut de episoade hipoglicemice. Acest risc este crescut prin:

- diminuarea catabolismului renal şi extrarenal al insulinei;
- modificarea absorbţiei cutanate a insulinei;
- reducerea aportului nutriţional şi a activităţii fizice;
- efectul hipoglicemiant al şedinţei de hemodializă.

Managementul diabeticului dializat este foarte dificil din cauza complexităţii patologiei: prezenţa frecventă a ischemiei coronariene silenţioase/dilataţiei cardiace, a complicaţiilor oculare (frecvent, este prezentă cecitatea) şi neurologice (neuropatie senzitivă şi vegetativă).

15.6.2. *Dializa peritoneală*

15.6.2.1. *Avantajele, dezavantajele, indicaţiile şi contraindicaţiile dializei peritoneale*

Spre deosebire de HD, în care se foloseşte o membrană de dializă artificială, extracorporeală, dializa peritoneală (DP) utilizează o *membrană biologică*, situată *intracorporeal* – membrana peritoneală. Este o formă de dializă *la domiciliu*, mult mai *simplă* şi mai *ieftină* decât HD, ce poate fi folosită la orice categorie de vârstă. În prezent, pe plan mondial, aproximativ 11% dintre pacienţii cu BCR terminală dializaţi cronic sunt trataţi prin DP. În ţara noastră, acest procent este aproape de 30%.

DP şi HD *sunt echivalente din punct de vedere al supravieţuirii* şi al ratei spitalizărilor pacienţilor. Cele două metode au, însă, avantaje şi dezavantaje relative.

Avantajele DP în comparaţie cu HD ar fi următoarele:

- *controlul mai bun al volemiei şi al TA* (cel puţin în primii ani de DP), datorită ultrafiltrării (UF) uniforme, continue;
- *prezervarea mai bună a funcţiei renale reziduale* (FRR), probabil datorită stabilităţii TA, care previne atât ischemia, cât şi hipertensiunea glomerulară, secundare episoadelor de hipotensiune arterială şi, respectiv, de expansiune volemică, ce caracterizează pacienţii trataţi prin HD;

- pacienţii cu DP necesită tratament cu *eritropoietină în doze semnificativ mai mici* decât pacienţii HD, probabil datorită prezervării mai bune a FRR (deci a producţiei endogene de eritropoietină) şi absenţei pierderilor de sânge ce survin în cursul HD;
- *reducerea riscului de infecţii virale hematogene* (hepatită virală, HIV), datorită lipsei accesului vascular şi a circulaţiei extracorporeale;
- posibil, o *mai bună calitate a vieţii*, în comparaţie cu HD, oferind pacienţilor mai multă libertate în organizarea vieţii profesionale şi a timpului liber;
- DP nu necesită acces vascular, aparatură sofisticată, filtre sau anticoagulare, iar personalul medical de îngrijire este mai redus. În consecinţă, *costurile* DP sunt, în medie, cu 25% mai mici decât ale HD.

Dezavantajele principale ale DP, în comparaţie cu HD, sunt următoarele:

- *riscul complicaţiilor infecţioase* (peritonite);
- *degradarea structurală şi funcţională, în timp, a membranei peritoneale*;
- *complicaţii metabolice*: malnutriţia proteică, hiperglicemia şi dislipidemia.

Indicaţiile DP. DP poate fi prescrisă aproape la orice pacient cu BCR terminală, indiferent de vârstă. *Preferinţa pacienţilor* pentru DP sau *refuzul HD* sunt decisive în alegerea DP ca modalitate iniţială de dializă, cu excepţia contraindicaţiilor medicale absolute. DP poate fi indicată în mod particular celor care locuiesc la distanţă mare de centrul de HD sau care au probleme de transport către acest centru.

DP este singura alternativă pentru pacienţii la care *accesul vascular pentru HD este dificil* sau imposibil, precum cei cu tromboze venoase extinse, cu ischemie severă a extremităţilor sau cu fistule arterio-venoase multiple în antecedente. Dificultatea menţinerii accesului vascular *la sugari şi la copiii mici* constituie, de asemenea, motivul pentru care DP este modalitatea de dializă preferată la această categorie de vârstă.

Contraindicaţiile absolute ale DP. DP este absolut contraindicată în următoarele situaţii:

- *imposibilitatea realizării accesului peritoneal*;
- *refuzul dializei de către pacient*;
- *disfuncţia membranei peritoneale*, ce împiedică realizarea unei DP adecvate;
- *tulburări neuropsihice severe* ale pacientului, care îi afectează capacitatea efectuării corecte a schimburilor (demenţă);
- *defecte majore neoperabile* ale peretelui abdominal (hernii, eventraţii), care împiedică o dializă eficientă sau cresc riscul de infecţii.

Contraindicaţiile relative şi temporare ale DP:

- *herniile parietale, hiatale şi hemoroizii* se pot agrava în cursul DP, de aceea este recomandabil să fie rezolvate chirurgical înainte de iniţierea acesteia. Herniile parietale netratate pot afecta drenajul lichidului de dializă şi eficienţa DP;
- *obezitatea morbidă* face mai dificilă operaţia de implantare a cateterului de DP şi vindecarea postoperatorie. Atingerea parametrilor DP adecvate poate fi, de asemenea, dificilă (sunt necesare volume mari de dializat). În plus, DP poate

determina sau agrava probleme respiratorii, metabolice, articulare şi digestive la aceşti pacienţi;

- pacienţii cu *malnutriţie severă* pot avea probleme de vindecare a plăgii abdominale după inserţia cateterului, probleme de complianţă la regimul de DP şi risc crescut de agravare a stării de nutriţie, din cauza pierderilor de proteine în dializat;
- la pacienţii cu *acuitate vizuală redusă* sau cu *afecţiuni locomotorii* (neuromusculare sau articulare) ale mâinilor, autoadministrarea DP este dificilă. Ea poate fi însă realizată de către o altă persoană din anturaj (membru al familiei, asistentă);
- unii pacienţi, precum cei cu *boli respiratorii cronice, rinichi polichistici giganţi sau discopatie lombară*, pot tolera cu dificultate volumul de dializat prescris;
- pacienţii cu *boli intestinale cronice* inflamatorii sau ischemice au un risc crescut de peritonită, agravarea ischemiei sau perforaţii intestinale în cursul DP;
- *infecţiile peretelui abdominal şi ale pielii* riscă să determine contaminarea orificiului de ieşire al cateterului peritoneal, infecţii ale tunelului subcutanat şi peritonite. Un risc crescut de infecţii există şi la pacienţii cu *stomii digestive sau urinare*;
- un episod de diverticulită se poate complica cu peritonită. De aceea, antecedentele de *diverticulită recurentă* constituie o contraindicaţie relativă pentru DP.
- *alte contraindicaţii* pot fi, de la caz la caz: depresia, non-complianţa, ocupaţia sau stilul de viaţă al pacientului.

Schimbarea modalităţii de dializă de la DP la HD, trebuie luată în discuţie în următoarele situaţii:

- insuficienţa clearance-ului sau a ultrafiltrării;
- episoadele frecvente de peritonită;
- complicaţii mecanice ale accesului peritoneal care nu pot fi rezolvate;
- pierderile importante de proteine şi malnutriţia severă;
- hipertrigliceridemia severă.

15.6.2.2. *Anatomia şi fiziologia peritoneului ca membrană de dializă*

Membrana peritoneală este formată din două foiţe, parietală şi viscerală, între care se găseşte *cavitatea peritoneală*. Peritoneul funcţional este constituit din trei straturi – *mezoteliul, interstiţiul* şi *endoteliul capilar* – prin care au loc schimburile de apă şi solviţi între sânge şi lichidul de DP. Mezoteliul este format dintr-un strat de celule plate, cu microvilozităţi, dispuse pe o membrană bazală subţire şi discontinuă. Celulele mezoteliale sunt interconectate prin joncţiuni, care se opun trecerii apei şi solviţilor. Interstiţiul este un ţesut conjunctiv de grosime variabilă, compus din celule (fibroblaste, macrofage), fibre, vase şi substanţă fundamentală. Endoteliul capilar are pori de dimensiuni variabile, constituind o adevărată „sită" în calea trecerii apei şi solviţilor. *Vascularizaţia limfatică* a peritoneului (în special cea subdiafragmatică) drenează lichidul din cavitatea peritoneală spre torace, putând reduce, uneori considerabil, UF netă.

Mecanismele fizice fundamentale ale DP sunt *difuziunea*, *convecţia şi ultrafiltrarea* (*UF*).

Difuziunea reprezintă tendinţa de dispersie a solviţilor într-un volum de solvent. Difuziunea printr-o membrană semipermeabilă se numeşte *dializă*. În DP, rolul de membrană de dializă este jucat de membrana peritoneală, care separă sângele din capilarele peritoneale de lichidul de dializă din cavitatea peritoneală. Difuziunea solviţilor depinde calitativ şi cantitativ de trei factori :

1) *Suprafaţa efectivă de schimb a membranei peritoneale*, care depinde, la rândul său, de *numărul de capilare funcţionale*, variabil de la un pacient la altul şi chiar la acelaşi pacient în condiţii diferite.

2) *Gradientul de concentraţie* al solviţilor. Transporturile solviţilor depind de *compoziţia sângelui uremic şi, respectiv, a soluţiei de dializă* (dializat). Astfel, în timpul DP, ureea, creatinina, potasiul şi fosforul sunt transportate din sânge în dializat, pe când calciul, magneziul, glucoza şi lactatul trec în sens invers, din lichidul de dializă în sânge (tabelul 4).

Tabelul 4. *Transportul difuziv cu soluţie izotonică de glucoză ca dializat*

Solvit	Sânge	Membrana peritoneală	Dializat
Na (mEq/l)	140	▶▶▶▶	132
K (mEq/l)	5,5	▶▶▶▶	0
Cl (mEq/l)	100		100
Ca (mmol/l)	1	◀◀◀◀	1,75
P (mmol/l)	2	▶▶▶▶	0
Glucoză (g/l)	1	◀◀◀◀	15
Uree (mmol/l)	30	▶▶▶▶	0
Lactat (mmol/l)	0	◀◀◀◀	40
Creatinină (µmol/l)	800	▶▶▶▶	0
Proteine (g/l)	70	▶▶▶▶	0

Gradientul de concentraţie între sânge şi dializat al unei substanţe este maxim în momentul introducerii intraperitoneale a soluţiei şi scade exponenţial cu timpul, pe măsură ce se realizează echilibrarea concentraţiilor. Atunci când echilibrul este atins, difuziunea încetează. Pentru menţinerea difuziunii, după echilibrare, este necesară drenarea dializatului şi instilarea unui nou volum de dializat proaspăt.

3) *Permeabilitatea* membranei peritoneale pentru solviţi. Aceasta depinde, la rândul ei, de *dimensiunile*, de *masa*, de *sarcina electrică* şi de *configuraţia moleculelor*. Substanţele cu masă moleculară mică, precum ureea (60 D), difuzează cu mai multă uşurinţă decât substanţele cu masă moleculară mare, precum creatinina (113 D) sau albumina (69.000 D). Totuşi, în DP, spre deosebire de HD, se dializează cantităţi mai mari de proteine.

Endoteliul capilar este considerat *bariera principală* în calea transportului apei şi solviţilor, datorită prezenţei la acest nivel a trei tipuri de pori:

- *porii mari* (cu raza de 100-200 Å) sunt extrem de puţini (reprezentând doar 0,1% din numărul total al porilor). Ei corespund unor spaţii intercelulare şi permit trecerea proteinelor şi a altor macromolecule. Existenţa acestor pori explică pierderile de proteine în cursul DP;
- *porii mici* (cu raza de 40-50 Å), foarte numeroşi, sunt constituiţi din spaţii intercelulare endoteliale şi canale de transport transcelular (vezicule). Aceşti pori reprezintă calea cea mai importantă de transport al apei şi al solviţilor mici (uree, creatinină, electroliţi, glucoză);
- *porii ultramici* sau *ultraporii* (cu raza de 4-6 Å), numeroşi, sunt constituiţi din *aquaporina-1*. Sunt canale proteice, care lasă să treacă exclusiv apa liberă, fără solviţi. Aproximativ 50% din transportul apei se produce prin aceşti pori.

Convecţia se referă la trecerea solviţilor din sânge în dializat, odată cu apa, datorită gradientului de presiune osmotică. Convecţia este un mod important de transport mai ales pentru moleculele mari (proteine).

Ultrafiltrarea (UF) reprezintă transportul *apei* prin membrana peritoneală, care se bazează pe fenomenul de *osmoză* şi care depinde, în principal, de doi factori:

- *gradientul de presiune osmotică*, creat de prezenţa unui *agent osmotic* în soluţia de DP. Acest gradient depinde atât de *concentraţia*, cât şi de *tipul agentului osmotic* folosit (vezi mai jos „Soluţiile de DP");
- *permeabilitatea membranei peritoneale pentru agentul osmotic*. Cu cât membrana peritoneală este mai permeabilă pentru un anumit agent osmotic, cu atât acesta difuzează mai uşor din lichidul de dializă în sânge, determinând scăderea mai rapidă a gradientului osmotic şi deci a UF.

Reabsorbţia (retrofiltrarea) se referă la deplasarea apei şi a solviţilor în sens invers UF, adică dinspre cavitatea peritoneală spre sânge, prin circulaţia *limfatică*, cu un debit variabil. Din punct de vedere clinic, reabsorbţia joacă un rol negativ, deoarece reduce (uneori semnificativ) UF netă şi epurarea solviţilor.

În cursul DP, volumul intraperitoneal creşte continuu la începutul perioadei de echilibrare, datorită UF. Debitul UF scade apoi progresiv, ca urmare a scăderii concentraţiei agentului osmotic din dializat, pe de o parte prin absorbţia acestuia în sânge şi pe de altă parte prin diluarea dializatului. Concomitent, începe să crească reabsorbţia limfatică (retrofiltrarea). La un moment dat, debitele celor două procese – UF şi retrofiltrarea – se egalizează. Din acest moment, debitul reabsorbţiei depăşeşte debitul UF şi volumul lichidului peritoneal începe să scadă. Momentul egalizării debitelor apare mai tardiv dacă se folosesc soluţii de dializă cu concentraţie mare de glucoză, precum şi la pacienţii cu permeabilitate redusă a membranei peritoneale (*low transporteri*).

Endoteliul capilar este considerat *bariera principală* în calea transportului apei şi solviţilor, datorită prezenţei la acest nivel a trei tipuri de pori:

- *porii mari* (cu raza de 100-200 Å) sunt extrem de puţini (reprezentând doar 0,1% din numărul total al porilor). Ei corespund unor spaţii intercelulare şi permit trecerea proteinelor şi a altor macromolecule. Existenţa acestor pori explică pierderile de proteine în cursul DP;
- *porii mici* (cu raza de 40-50 Å), foarte numeroşi, sunt constituiţi din spaţii intercelulare endoteliale şi canale de transport transcelular (vezicule). Aceşti pori reprezintă calea cea mai importantă de transport al apei şi al solviţilor mici (uree, creatinină, electroliţi, glucoză);
- *porii ultramici* sau *ultraporii* (cu raza de 4-6 Å), numeroşi, sunt constituiţi din *aquaporina-1*. Sunt canale proteice, care lasă să treacă exclusiv apa liberă, fără solviţi. Aproximativ 50% din transportul apei se produce prin aceşti pori.

Convecţia se referă la trecerea solviţilor din sânge în dializat, odată cu apa, datorită gradientului de presiune osmotică. Convecţia este un mod important de transport mai ales pentru moleculele mari (proteine).

Ultrafiltrarea (UF) reprezintă transportul *apei* prin membrana peritoneală, care se bazează pe fenomenul de *osmoză* şi care depinde, în principal, de doi factori:

- *gradientul de presiune osmotică*, creat de prezenţa unui *agent osmotic* în soluţia de DP. Acest gradient depinde atât de *concentraţia*, cât şi de *tipul agentului osmotic* folosit (vezi mai jos „Soluţiile de DP");
- *permeabilitatea membranei peritoneale pentru agentul osmotic*. Cu cât membrana peritoneală este mai permeabilă pentru un anumit agent osmotic, cu atât acesta difuzează mai uşor din lichidul de dializă în sânge, determinând scăderea mai rapidă a gradientului osmotic şi deci a UF.

Reabsorbţia (retrofiltrarea) se referă la deplasarea apei şi a solviţilor în sens invers UF, adică dinspre cavitatea peritoneală spre sânge, prin circulaţia *limfatică*, cu un debit variabil. Din punct de vedere clinic, reabsorbţia joacă un rol negativ, deoarece reduce (uneori semnificativ) UF netă şi epurarea solviţilor.

În cursul DP, volumul intraperitoneal creşte continuu la începutul perioadei de echilibrare, datorită UF. Debitul UF scade apoi progresiv, ca urmare a scăderii concentraţiei agentului osmotic din dializat, pe de o parte prin absorbţia acestuia în sânge şi pe de altă parte prin diluarea dializatului. Concomitent, începe să crească reabsorbţia limfatică (retrofiltrarea). La un moment dat, debitele celor două procese – UF şi retrofiltrarea – se egalizează. Din acest moment, debitul reabsorbţiei depăşeşte debitul UF şi volumul lichidului peritoneal începe să scadă. Momentul egalizării debitelor apare mai tardiv dacă se folosesc soluţii de dializă cu concentraţie mare de glucoză, precum şi la pacienţii cu permeabilitate redusă a membranei peritoneale (*low transporteri*).

15.6.2.3. *Regimurile de DP*

Se clasifică în *DP continuă* (DPC) şi *DP intermitentă* (DPI). DPC presupune prezenţa permanentă a soluţiei de dializă în cavitatea peritoneală (24 de ore pe zi, 7 zile pe săptămână), în vreme ce DPI se administrează numai câteva zile pe săptămână sau câteva ore pe zi, de obicei în cursul nopţii.

Dializa peritoneală continuă ambulatorie (*DPCA*) este o formă de dializă portabilă, care nu necesită alte echipamente decât pungile cu lichid de dializă şi o linie de conectare a acestora la cateterul de DP. Schimburile sunt efectuate *manual* de către pacient sau de altă persoană din anturajul acestuia. *Simplitatea sa, preţul de cost redus* şi *independenţa de aparatura automată* au făcut ca DPCA să devină *forma cea mai populară de DP*. Ea permite menţinerea stabilităţii fiziologice, controlul volemiei şi al TA la majoritatea pacienţilor.

Dializa peritoneală automatizată (*DPA*) este o formă de DP, în care schimburile sunt efectuate cu ajutorul unei *maşini* (*cycler*). Schimburile sunt mai scurte şi mai frecvente decât în DPCA. Astfel, DPA permite creşterea volumelor de dializat infuzate până la 20-30 litri în 24 de ore, fiind astfel utilă *la pacienţii anurici* (în special cei cu masă corporală mare) şi *la cei high transporteri*, care nu pot realiza clearance-uri sau UF adecvate în DPCA. Administrarea *nocturnă* a DPA conferă în plus avantajul de a nu perturba activitatea pacienţilor şi de a permite infuzarea unor volume mai mari (care sunt mai bine tolerate în poziţie culcată). În schimb, DPA nu este recomandabilă pentru pacienţii *low transporteri*, care au nevoie de schimburi lungi. Formele cele mai folosite de DPA sunt DP continuă ciclică (DPCC) şi DP intermitentă nocturnă (DPIN).

15.6.2.4. *Accesul peritoneal*

Accesul peritoneal în DP se face prin intermediul *cateterelor peritoneale*. Acestea sunt făcute din *cauciuc siliconat* şi au *două segmente* : *intraperitoneal* şi *extraperitoneal*.

Extremitatea internă a *segmentului intraperitoneal*, care se plasează în fundul de sac al lui Douglas, are numeroase orificii, ce permit trecerea lichidului. Poate fi dreaptă sau spiralată, uneori prevăzută cu anumite dispozitive (crose sau discuri). Cateterele cu vârful spiralat ar oferi, teoretic, avantajul unor dureri mai mici la infuzia dializatului (prin reducerea „efectului de jet"), al unui risc mai mic de migrare, de obstruare cu oment şi de traumatizare viscerală.

Segmentul extraperitoneal are, la rândul său, o parte *subcutanată* şi o parte *externă*. Partea subcutanată este dreaptă sau curbă şi dotată cu unul sau două manşoane de Dacron (poliester). Cateterele curbate din fabricaţie sunt mai stabile. Manşoanele de Dacron induc o fibroză locală, cu rol de fixare şi de barieră antimicrobiană. În prezent, cel mai folosit în întreaga lume este cateterul *Tenckhoff*, care are vârful drept sau spiralat şi segmentul subcutanat drept, prevăzut cu două manşoane.

15.6.2.5. *Sistemele de DP*

În *DPCA*, sistemul cel mai folosit în prezent este *sistemul cu două pungi, în „Y"*. Acest sistem include o *piesă intermediară* (*conectorul*), care are trei ramuri în formă de „Y" şi un robinet (*disc rotativ*) cu trei căi.

Înainte de efectuarea schimbului, un ram se ataşează la cateter, al doilea ram se conectează la o pungă goală de drenaj, iar al treilea ram la o pungă nouă, plină cu soluţie proaspătă. Primul pas al schimbului este drenajul dializatului efluent din cavitatea peritoneală în punga goală, după deschiderea robinetului, sub acţiunea forţei gravitaţiei. Apoi, manevrând robinetul în altă poziţie, tubulatura conectorului este spălată cu un mic volum de soluţie, care este lăsat să se scurgă din punga plină direct în punga de drenaj. Această clătire permite îndepărtarea mecanică a microorganismelor din sistem înainte de infuzia dializatului („*flush before fill*"). Urmează o nouă rotire a robinetului, ce permite introducerea soluţiei în cavitatea peritoneală, după care punga rămasă goală se aruncă, iar piesa intermediară este detaşată de cateter (sistem cu deconectare). Ea va fi reconectată înainte de efectuarea schimbului următor.

Sistemele de DPA sunt constituite din următoarele elemente:

- *pungile de depozitare a soluţiei de DP* – care se conectează la tubulatura ce aprovizionează cycler-ul. Majoritatea sistemelor conţin un tub separat pentru ultima pungă, deoarece aceasta poate conţine o soluţie cu concentraţie mai mare de glucoză pentru schimbul diurn lung;
- *pompa* – care trimite soluţia din punga de depozitare către o pungă intermediară, în care are loc încălzirea soluţiei înainte de infuzie, iar după drenaj trimite soluţia din punga de drenaj către un container. Această pompă nu efectuează infuzia şi drenajul propriu-zise; acestea sunt realizate tot pe baza gravitaţiei, la fel ca în DPCA;
- *punga de încălzire* – înainte de infuzie, soluţia este încălzită la temperatura corpului. Odată ce soluţia atinge această temperatură şi schimbul precedent a fost drenat, se eliberează o clemă care permite influxul soluţiei încălzite în cavitatea peritoneală;
- *punga de drenaj* – înainte de drenaj, cycler-ul declanşează eliberarea unei cleme care permite evacuarea dializatului din abdomen în punga de drenaj. Dializatul efluent în această pungă este cântărit. Unele sisteme compară cantitatea de soluţie infuzată cu cantitatea drenată şi afişează diferenţa (UF) netă;
- *containerul* – după cântărire, dializatul drenat este pompat într-un container, care se aruncă dimineaţa, după sesiunea de DP nocturnă;
- *alarmele* – senzori specifici reacţionează în cazul unor probleme de infuzie sau de drenaj, prin declanşarea unei alarme şi oprirea automată a maşinii.

15.6.2.6. *Soluţiile de DP*

Soluţia de DP, prin compoziţia sa, determină schimburile transperitoneale în cadrul DP, schimburi prin care se realizează *epurarea* din organism a toxinelor uremice, *corectarea anomaliilor* hidroelectrolitice şi acido-bazice şi, prin aceasta, ameliorarea unor tulburări metabolice, endocrine şi hemodinamice caracteristice uremiei. Soluţiile de DP conţin *electroliţi*, *substanţe tampon* şi *agenţi osmotici*.

Compoziţia *electrolitică* a soluţiei de DP este: Na^+ 130-141 mmol/l; K^+ 0-2 mmol/l; Mg^{2+} 0,25-0,75 mmol/l; Ca^{2+} 1,25-1,75 mmol/l şi Cl^-.

Substanţele-tampon au rolul de a corecta acidoza metabolică.

- *Lactatul*, în concentraţie de 35 sau 40 mmol/l, este cel mai mult folosit. Absorbit în sânge, lactatul este apoi metabolizat la bicarbonat, adevăratul tampon alcalin;
- *Bicarbonatul* este un tampon fiziologic, nu necesită metabolizare şi este mai biocompatibil decât lactatul. Pentru a se evita precipitarea sa sub formă de carbonat de calciu în timpul sterilizării soluţiei de DP, este necesară folosirea unor pungi cu două compartimente: într-unul se află o soluţie de bicarbonat de Na, iar în celălalt o soluţie cu electroliţi şi glucoză; cele două soluţii sunt amestecate doar în momentul infuziei în cavitatea peritoneală.

Agenţii osmotici sunt cei care creează gradientul osmotic necesar UF. Aceştia sunt de două tipuri: *cristaloizi* (glucoza, aminoacizii) şi *coloizi* (icodextrina).

- *Glucoza* este agentul osmotic cel mai utilizat. Există în trei concentraţii diferite: 1,5 g/dl, 2,5 g/dl şi 4,25 g/dl. Soluţiile mai concentrate au o putere de UF mai mare. Folosirea glucozei are avantajul unui preţ de cost redus, dar şi importante dezavantaje: eficacitatea mai slabă în comparaţie cu agenţii coloizi pentru schimburile de lungă durată, bioincompatibilitatea şi antrenarea unor tulburări metabolice;
- *Aminoacizii* în concentraţie de 1,1 g/dl (Nutrineal®, Baxter), dezvoltă o putere de UF comparabilă cu cea a soluţiei de glucoză 1,5 g/dl. Soluţiile cu aminoacizi sunt mai biocompatibile decât glucoza. Fiind absorbţi în sânge, aminoacizii ar avea şi un rol nutritiv. Pe de altă parte, aceste soluţii sunt mai scumpe şi pot induce creşterea ureei sangvine şi tendinţa la acidoză metabolică. Din aceste motive, sunt folosite la cel mult un schimb pe zi, indicaţiile principale fiind la pacienţii cu diabet zaharat (pentru evitarea glucozei) şi la cei cu malnutriţie proteică;
- *Icodextrina* este un polimer de glucoză, cu masa moleculară de 15.000-17.000 Da. Pentru o stază de 12 ore, soluţia cu icodextrină 7,5 g/dl (Extraneal®, Baxter) dezvoltă o UF comparabilă cu cea a soluţiei cu glucoză 4,25 g/dl, şi chiar superioară acesteia la pacienţii *high transporteri*, dar are avantajul de a fi izoosmotică şi mai biocompatibilă. Fiind *foarte puţin difuzibilă*, icodextrina menţine un gradient osmotic durabil, eficient pentru schimburile lungi, de 8-12 ore. Indicaţiile principale sunt la pacienţii diabetici şi la cei *high transporteri*, cu insuficienţă de UF, permanentă sau temporară, pentru schimburi lungi (8-16 ore), în DPCA sau în DPA.

Soluţiile de DP convenţionale au o serie de caracteristici nefiziologice, *bioincompatibile*. Hiperosmolaritatea, pH-ul acid, concentraţia crescută de glucoză, produşii de degradare ai glucozei (PDG), produşii de glicare avansată (AGE), lactatul şi plastifianţii – toţi aceşti factori au fost incriminaţi în producerea unei inflamaţii peritoneale, care determină secundar modificări funcţionale vasculare şi, în final, alterări structurale interstiţiale, vasculare şi mezoteliale, mergând până la *scleroză peritoneală*. Aceste alterări se asociază cu *deteriorarea funcţională a membranei peritoneale*, anume creşterea permeabilităţii pentru glucoză şi reducerea capacităţii de UF.

15.6.2.7. *Testarea funcţiei membranei peritoneale*

Permeabilitatea peritoneală pentru solviţi este unul dintre factorii cei mai importanţi de care depinde prescrierea DP. Aceasta este însă foarte variabilă de la o persoană la alta şi se poate modifica cu timpul la acelaşi individ, de aceea necesită a fi evaluată *cât mai precis* şi *în dinamică*, *la fiecare pacient* cu DP.

Metoda de măsurare a permeabilităţii peritoneale cel mai larg utilizată este *testul de echilibrare peritoneală (PET)*. În esenţă, acest test permite clasificarea pacienţilor în 4 categorii, pe baza determinării concentraţiei unor solviţi (ureea, creatinina şi glucoza) în sânge şi în soluţia de DP, după o perioadă de staza de 4 ore:

1. cu permeabilitate mare (*high transporter*);
2. cu permeabilitate medie-mare (*high-average transporter*);
3. cu permeabilitate medie-mică (*low-average transporter*);
4. cu permeabilitate mică (*low transporter*).

15.6.2.8. *Obiectivele DP adecvate*

Doza de dializă se defineşte prin noţiunea de clearance, care reprezintă masa unui solvit epurată prin dializă în unitatea de timp, raportată la concentraţia plasmatică (P) a acelui solvit. În practică, se recomandă determinarea clearance-urilor săptămânale ale ureei (Kt/Vuree) şi creatininei (Ccreat), ca metode standard de măsurare a dozei de dializă, acestea fiind cele mai uşor de măsurat, reproductibile şi corelate cu morbiditatea şi mortalitatea pacienţilor. Ele se raportează la apa corporală totală (V) sau la suprafaţa corporală (SC) (clearance-uri normalizate).

Conceptul de dializă adecvată (optimă) se referă la doza de dializă care corespunde unui echilibru între necesităţile fiziologice ale organismului pe care dializa trebuie să le asigure, pe de o parte, şi costurile şi constrângerile inerente asociate acestei terapii, pe de altă parte. Formularea unor principii de dializă adecvată este necesară pentru a oferi practicienilor nefrologi un ghid de prescriere a dializei, precum şi pentru a stabili standarde valabile pentru toţi pacienţii, în scopul prevenirii unor complicaţii pe termen lung.

Deşi rinichiul are funcţii mult mai complexe decât dializa, din necesităţi practice legate de formularea prescripţiilor DP, contribuţia FRR şi a DP la clearance-ul solviţilor sunt, în general, considerate echivalente. De aceea, când se vorbeşte despre obiectivele DP, se au în vedere clearance-urile totale, peritoneal + renal, *ale ureei şi ale creatininei.*

Drept *obiective ale DP adecvate* pentru pacienţii cu DPCA, ghidurile internaţionale recomandă: Kt/Vuree ≥ 2,0 (sau > 1,7 la cei anurici) şi Ccreat ≥ 60 l/săptămână/1,73 m² pentru pacienţii *high* şi *high-average transporteri*, respectiv ≥ 50 l/săptămână/1,73 m² pentru cei *low* şi *low-average transporteri*.

15.6.2.9. *Prescrierea DP*

Prescrierea iniţială a DP (înainte de primul PET), se face ţinând seama de *suprafaţa corporală a pacientului* şi de *FRR*. De exemplu, pentru DPCA la un pacient de talie medie (SC 1,7-2 m^2) şi FRR > 2 ml/min se recomandă iniţial 4 × 2,5 l/zi.

După efectuarea primului PET, se ajustează prescripţia în funcţie de tipul de permeabilitate peritoneală: schimburi mai lungi şi volume mai mari pentru pacienţii *low transporteri* (ideal, DPCA) şi schimburi scurte, frecvente (ideal, DPA) pentru *high transporteri*. La toţi pacienţii Kt/Vuree şi Ccreat trebuie monitorizate trimestrial. Dacă obiectivele nu sunt îndeplinite, se creşte corespunzător doza de dializă. Atât în DPCA, cât şi în DPA *maximizarea clearance-urilor se obţine prin creşterea volumelor de dializat din 24 de ore*: fie se creşte volumul pe schimb (în special pentru *low transporteri*), fie se creşte numărul schimburilor (în special în DPA şi pentru *high transporteri*).

15.6.2.10. *Complicaţiile principale ale DP*

1. *Hiperhidratarea şi insuficienţa ultrafiltrării (UF)*

În faţa unui pacient cu DP *hiperhidratat* (cu edeme), trebuie luate în considerare următoarele *cauze posibile*: non-complianţa pacientului la restricţia hidrosalină, o prescriere inadecvată a DP, reducerea FRR, complicaţii mecanice (vezi mai jos), comorbidităţi (insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic) şi, în sfârşit, *insuficienţa UF peritoneale* (IUF).

IUF survine la aproape 30% dintre pacienţii cu DP cu vechime de peste 2 ani. Practic, ea se defineşte pe baza PET, ca un volum de UF netă *< 400 ml după 4 ore de stază cu o soluţie cu glucoză 3,86%*.

2. *Peritonitele*

Peritonitele infecţioase reprezintă complicaţii majore ale DP, care rămân şi în prezent prima cauză de eşec al DP, în ciuda progreselor din ultimii ani în prevenirea lor.

Agenţii etiologici ai peritonitelor sunt, de regulă (80-90%), *bacterii*, mai frecvent Gram-pozitive decât Gram-negative. Un număr relativ mic de cazuri sunt cauzate de *fungi* (3-7%) şi de *micobacterii* (1-2%). În peritonita asociată DP, spre deosebire de peritonitele chirurgicale, infecţia este cu un germen unic, iar inoculul bacterian este de obicei, în cantitate mică.

Căile de acces ale microorganismelor în cavitatea peritoneală sunt variabile şi adesea dificil de identificat:

- *calea transluminală* este cel mai frecvent implicată (30-40%). Contaminarea se face, de obicei, cu bacterii Gram-pozitive, cu ocazia schimburilor de dializă, în timpul conexiunii dintre setul de transfer şi pungile cu soluţie. Bacteriile provin fie de pe mâinile pacienţilor sau ale personalului, fie din atmosferă;
- *calea periluminală* reprezintă poarta de intrare a germenilor în 20-30% dintre cazuri. Contaminarea se face atunci când nu există o etanşeitate perfectă între cateter şi tegument, de exemplu, în cazul infecţiilor orificiului de ieşire sau ale tunelului subcutanat;

- *calea transmurală intestinală* este incriminată în 25-30% dintre cazuri. Contaminarea peritoneală se poate face fie prin traversarea peretelui intestinal, în caz de constipaţie, diverticuloză colică sau boli inflamatorii intestinale, fie printr-o leziune intestinală produsă de cateter, apărută precoce sau la distanţă de implantarea acestuia.

Manifestările clinice sunt: dureri abdominale, tulburări digestive, febră, frisoane. La examenul obiectiv abdomenul este sensibil la palpare, difuz, rar cu apărare musculară. Dializatul efluent este tulbure. *Examenele de laborator* evidenţiază *leucocitoză sangvină* şi *sindrom inflamator* (CRP, VSH, fibrinogen şi γ globuline crescute).

Examenul citologic al probei de dializat efluent arată > *100 leucocite/mm³*, cu > 50% PMN. Predominenţa limfocitelor în lichid poate sugera o infecţie fungică sau tuberculoasă. *Cultura pozitivă a dializatului efluent* confirmă diagnosticul de peritonită, deşi, în 10% dintre cazuri, culturile pot fi negative.

Diagnosticul pozitiv se stabileşte în prezenţa a cel puţin două dintre următoarele trei criterii:

- *simptome şi/sau semne clinice de peritonită;*
- *dializat efluent tulbure şi/sau cu > 100 leucocite/mm³ şi/sau cu >50% PMN;*
- *prezenţa de germeni în dializatul efluent, la examenul direct sau la cultură.*

O *cultură negativă* a lichidului de DP la un pacient care prezintă dureri abdominale şi dializat tulbure nu exclude peritonita infecţioasă. Această situaţie se poate întâlni în cazul unei recoltări precoce, la debutul peritonitei (proliferare bacteriană redusă) sau inadecvate a dializatului (cantitate prea mică), ori „decapitării" infecţiei cu antibiotice administrate anterior (pentru altă suferinţă). Peritonitele cu culturi negative, adesea repetate, se pot întâlni şi în alte afecţiuni: peritonită tuberculoasă, peritonită non-infecţioasă cu eozinofile (alergică), tumori, leucemie, limfom.

Principalele măsuri de *prevenire* a peritonitelor sunt următoarele:

- *implantarea corectă a cateterului de DP,* crearea unui tunel subcutanat cu traiect descendent, evitarea traumatismului şi a hematomului local, administrarea de antibiotice preoperator, îngrijirea corectă postoperatorie a orificiului de ieşire;
- *respectarea tehnicii corecte a schimburilor*, a măsurilor de asepsie şi a paşilor dializei, implică o bună instruire a pacientului şi reevaluarea periodică a tehnicii;
- *eradicarea portajului nazal de S. aureus*, prin tratament local cu *mupirocin*, poate scădea riscul infecţiilor orificiului de ieşire.

Tratamentul curativ constă în *antibiotice*, administrate, de regulă, *intraperitoneal*. Examenul citobacteriologic (coloraţie Gram) al dializatului efluent poate orienta terapia iniţială, empirică. Până la identificarea germenilor, se recomandă asocierea a două cefalosporine (*cefazolină* sau *cefalotină* plus *ceftazidimă*) sau a unei cefalosporine (*cefazolină* sau *cefalotină*) cu un *aminoglicozid*.

După obţinerea antibiogramei (în 24-48 de ore), se adaptează terapia pe baza acesteia. După 4 zile, se evaluează eficacitatea tratamentului (simptome clinice, examen citologic al dializatului), în funcţie de care se decide continuarea sau modificarea sa. În caz de

evoluţie nefavorabilă, se ia în discuţie *reevaluarea diagnosticului* (peritonită secundară?) sau *ablaţia cateterului de DP*.

Durata optimă a tratamentului depinde de etiologie şi de evoluţia clinică. În peritonitele cu *germeni Gram-pozitivi (mai puţin cele cu S. aureus), cu germene Gram-negativ unic şi în cele cu cultură negativă*, antibioticele trebuie continuate cel puţin o săptămână după ce dializatul devine limpede (sau numărul leucocitelor scade < 100/mm^3) şi cultura devine negativă – ceea ce înseamnă circa *10-14 zile*, în total. În peritonitele cu *S. aureus, Pseudomonas, asocieri de bacili Gram-negativi sau/şi anaerobi*, se recomandă un tratament de *21 de zile*. În peritonitele cu *fungi*, durata trebuie să fie de *28 de zile*.

Peritonita cu enterococ se tratează cu *ampicilină*, eventual în asociere cu un *aminoglicozid*. În caz de rezistenţă la ampicilină se indică *vancomicină* sau *clindamicină*, iar în caz de rezistenţă la vancomicină, *linezolid*, sau *quinupristin/dalfopristin* (ultima nu este activă asupra *Enterococcus faecalis*). În peritonitele cu enterococi rezistenţi la vancomicină, este de luat în considerare *ablaţia cateterului de DP*.

Peritonita cu *Staphylococcus aureus sensibil la meticilină* se tratează cu o *cefalosporină de generaţia I*. Dacă după 24-48 de ore răspunsul la tratament nu este satisfăcător, se adaugă *rifampicină* p.o. Pentru *S. aureus rezistent la meticilină* (ce presupune rezistenţă simultană la toate penicilinele şi la cefalosporine), se recomandă *rifampicină* plus *clindamicină* sau *vancomicină* sau *teicoplanină*. La pacienţii cu FRR, se recomandă dozarea concentraţiei serice a vancomicinei, care trebuie menţinută > 15 mg/ml. Pentru *S. aureus rezistent la vancomicină* se pot folosi *linezolid*, *daptomycin* sau *quinupristin / dalfopristin*.

Peritonita cu *Staphylococcus epidermidis* se tratează cu *cefalosporină I*, iar în caz de rezistenţă sau recădere (50% dintre cazuri), cu *vancomicină* sau *clindamicină*. Peritonitele repetate cu *S. epidermidis* sugerează colonizarea porţiunii intraabdominale a cateterului de dializă peritoneală şi necesită, de regulă, înlocuirea cateterului.

Peritonitele cu *E. coli*, *Klebsiella* sau *Proteus* se tratează cu *ceftazidimă*, dacă antibiograma indică sensibilitate. Peritonitele cu *Pseudomonas* şi cu *Stenotrophomonas (Xanthomonas)* necesită asocierea *ceftazidimei* cu (cel puţin) un al doilea antibiotic : *piperacilina*, *ciprofloxacina*, *aztreonam*, *aminoglicozid* sau *trimetoprim-sulfametoxazol*.

Tratamentul peritonitelor *fungice* se iniţiază cu *flucitozină* în asociere cu *fluconazol* sau *voriconazol* sau *caspofungin* sau *amfotericina B*.

Peritonitele plurimicrobiene au, de regulă, cauze intraabdominale, chirurgicale.

Ablaţia cateterului de DP este indicată în următoarele situaţii: peritonite asociate cu infecţii ale orificiului de ieşire şi ale tunelului cutanat, refractare la tratament, peritonite cu *Pseudomonas* rezistent la tratament, peritonitele fungice şi tuberculoase, peritonitele secundare (chirurgicale), peritonitele recidivante şi cu recăderi frecvente.

După ablaţia cateterului de DP, se recomandă, de regulă, lăsarea unui interval liber de minimum trei săptămâni până la implantarea unui nou cateter peritoneal, timp în care pacientul este tratat prin HD.

3. *Complicaţii mecanice*

Durerea sau disconfortul abdominal apărute în timpul influxului este cauzat de distensia bruscă a peritoneului şi apare mai frecvent la iniţierea DP sau atunci când se creşte

volumul intraperitoneal. Pot fi favorizate de infuzia prea rapidă, de temperatura inadecvată, pH-ul acid ori de hipertonicitatea soluţiei de dializă. Durerea severă şi progresivă, proporţională cu volumul de lichid introdus, sugerează existenţa unor cloazonări peritoneale. Durerea abdominală difuză asociată cu lichid de drenaj tulbure indică diagnosticul de peritonită.

Scurgerile de lichid de dializă din cavitatea peritoneală pot apărea precoce, sub 30 de zile (5-10%), sau tardiv, la peste 30 de zile după implantare (2-4%). Pot fi exteriorizate la nivelul orificiului de ieşire al cateterului, subcutanate, vaginale sau pleurale (hidrotorax).

Scurgerile precoce sunt rezultatul unor orificii de ieşire prea largi sau suturii incorecte a peritoneului în jurul cateterului. Apar mai frecvent la obezi, vârstnici, multipare, pacienţi cu diabet zaharat sau cu sindrom nefrotic (cu edem al peretelui abdominal). De asemenea, sunt favorizate de iniţierea precoce a schimburilor. Se manifestă, cel mai frecvent, prin exteriorizarea lichidului de dializă prin plagă sau prin orificiul de ieşire al cateterului. Scurgerea subcutanată se întâlneşte mai rar şi se manifestă prin edem al peretelui abdominal şi, uneori, tulburări de drenaj. În cazul unei scurgeri precoce, se vor reduce, temporar, volumele intraperitoneale sau se recurge la DPI, în poziţie culcată. Uneori este necesară întreruperea pentru 1-2 săptămâni a DP şi, dacă este nevoie, tratarea în acest timp a pacientului prin HD. Pentru scurgerile recurente, este necesară reconstrucţia chirurgicală.

Scurgerile tardive sunt consecinţa diminuării rezistenţei peretelui abdominal. Se manifestă clinic ca şi scurgerile precoce, dar pot apărea şi pierderi de dializat pe căi neobişnuite (de exemplu, pe cale vaginală). Scurgerile tardive subcutanate pot fi adesea oculte, dificil de diagnosticat şi se manifestă prin reducerea drenajului, ce poate fi greşit interpretată ca insuficienţă de ultrafiltrare. Tratamentul este acelaşi ca în cazul scurgerilor precoce. Dacă tratamentul conservator nu este suficient, cateterul va trebui îndepărtat.

Herniile şi eventraţiile sunt provocate sau agravate de presiunea intraabdominală crescută, în special la pacienţii cu defecte congenitale sau dobândite ale peretelui abdominal. Cel mai frecvent se întâlnesc herniile ombilicale, inghinale, la nivelul liniei de incizie sau al orificiului de ieşire a cateterului. Factorii favorizanţi sunt tehnica incorectă de implantare a cateterului, diastazisul muşchilor drepţi abdominali, hipotonia musculaturii abdominale. Herniile sunt adeseori asimptomatice, iar multe sunt depistate doar cu ocazia unei complicaţii. Încarcerarea unei hernii se manifestă prin dureri abdominale colicative, cu sau fără oprirea tranzitului intestinal (în funcţie de conţinutul herniei – intestin sau epiploon).

Orice hernie semnificativă trebuie corectată *chirurgical*, de preferinţă înainte de iniţierea DP, altfel, sacul herniar riscă să se mărească, împiedicând drenajul adecvat al lichidului de dializă din cavitatea peritoneală. Ulterior este indicată gimnastica medicală, pentru întărirea peretelui abdominal, şi corset de susţinere. În caz de recidive după reluarea DPCA se va decide trecerea permanentă pe DPIN sau pe HD.

Reducerea fluxului dializatului se poate manifesta la drenaj sau/şi la infuzie şi poate avea cauze multiple:

- *scurgerile de dializat* (externe, subcutanate sau pleurale) se manifestă prin tulburări de drenaj, cu debite normale ale efluxului şi influxului, dar volumul dializatului efluent este net mai mic decât cel infuzat;
- *poziţionarea incorectă* sau *cudarea cateterului* fac ca debitul dializatului să varieze în funcţie de poziţia cateterului şi/sau a pacientului;

- *obstrucţia orificiilor cateterului cu franjuri epiploici sau mezenter* este mai frecventă în caz de constipaţie şi de inactivitate fizică. Caracteristică este scurgerea în jeturi intermitente a dializatului şi ameliorarea drenajului după clamparea parţială a tubului de eflux;
- *obstrucţia orificiilor cateterului cu depozite de fibrină* poate apărea după migrarea cateterului sau după un episod de peritonită. Tulburarea de drenaj se caracterizează iniţial prin influx normal sau scăzut al dializatului şi eflux mult redus, progresând rapid spre ocluzia cateterului. *Obstrucţia lumenului cateterului cu fibrină* se manifestă prin oprirea completă a scurgerii dializatului prin cateter. Poate ceda după compresia pungii cu soluţie de dializă, după spălarea cateterului cu soluţie salină sau după instilarea locală de trombolitice;
- *obstrucţia orificiilor cateterului şi deplasarea sa prin aderenţe la marele epiploon* echivalează cu compromiterea accesului peritoneal. Spre deosebire de cazul astupării cu fibrină, instilarea de trombolitice nu influenţează tulburarea de drenaj. Examenul radiologic cu dublu contrast permite evaluarea obstrucţiei şi a dislocării, a raporturilor cateterului cu peretele abdominal şi cu marele epiploon. Laparoscopia certifică diagnosticul, permiţând în acelaşi timp şi tratarea cauzei.

Diagnosticul cauzei obstrucţiei poate necesita examen radiologic cu substanţă de contrast injectată prin cateter sau laparoscopie.

Metodele de *tratament* sunt *conservatoare* (schimbarea poziţiei corpului, administrarea de laxative, instilarea de heparină sau trombolitice) sau *invazive* (tehnici oarbe, care folosesc tije, stilete sau sonde speciale sau tehnici directe, de repoziţionare a cateterului sub control vizual, prin peritoneoscopie sau laparotomie). În caz de eşec, este necesară înlocuirea cateterului.

4. *Complicaţii metabolice*

Tulburările metabolismului glucidic. Glucoza din dializat se absoarbe în cantitate de 100-200 g/24 de ore. Absorbţia este variabilă de la un individ la altul, creşte în cazul utilizării de soluţii concentrate, al stazelor lungi şi în cursul peritonitelor şi poate induce *hiperglicemii* de până la 160 mg/dl la pacienţii nediabetici, şi chiar 300-400 mg/dl la diabetici. Consecinţele pe termen lung sunt hiperinsulinismul, agravarea dislipidemiei, obezitatea şi malnutriţia proteică. Prevenirea hiperglicemiei se poate face prin limitarea folosirii soluţiilor hiperosmolare şi prin utilizarea altor agenţi osmotici.

Creşterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienţii cu DP în primul an de la iniţierea dializei, în special la femei, la diabetici, la pacienţii *high transporteri* şi la obezi. Această creştere în greutate ar putea fi legată, teoretic, de absorbţia glucozei din dializat, deşi cele mai multe studii nu au constatat o relaţie semnificativă între cantitatea de glucoză absorbită şi creşterea ponderală.

Tulburările metabolismului lipidic se întâlnesc frecvent la pacienţii cu DP, fiind caracterizate prin: creşterea colesterolului total, a LDL-colesterolului, a triglicеridelor şi a lipoproteinei (a) şi scăderea HDL-colesterolului.

Factorii cei mai importanţi în patogeneza acestei dislipidemii sunt *insulinorezistenţa* şi *absorbţia glucozei* din dializat. Absorbţia glucozei stimulează lipogeneza *de novo*,

care, împreună cu insulinorezistenţa, determină creşterea fluxului de acizi graşi liberi (AGL) către ficat, unde aceştia sunt încorporaţi în VLDL. La creşterea producţiei de VLDL mai contribuie *pierderile transperitoneale de proteine* (mecanism analog celui responsabil de dislipidemia din sindromul nefrotic) şi *reducerea catabolismului VLDL şi al trigliceridelor* (probabil, din cauza scăderii activităţii triglicerid-lipazei hepatice şi a lipoprotein-lipazei).

Pentru prevenirea şi tratarea dislipidemiei, se recomandă o *dietă* cu conţinut redus în colesterol şi grăsimi saturate. Aceste restricţii nu trebuie însă să afecteze prea mult aportul proteic şi caloric, pentru a induce malnutriţie. La pacienţii diabetici, un bun *control glicemic* poate ameliora anomaliile lipidice, în special hipertrigliceridemia, iar *soluţiile de DP cu glucoză hipertonice trebuie, pe cât posibil, evitate*. Ca medicaţie hipolipemiantă, *inhibitorii HMG-CoA reductazei* sunt de elecţie: ei scad semnificativ colesterolul total, LDL-colesterolul şi trigliceridele şi cresc puţin HDL-colesterolul.

Malnutriţia proteică *se întâlneşte la circa 30-70% dintre pacienţii cu DP, având multiple cauze, generale, asociate uremiei sau DP* per se. *Din ultima categorie fac parte:*

- *prezenţa cateterului şi a lichidului de dializă* în cavitatea peritoneală determină adesea disconfort abdominal, tulburări ale evacuării gastrice şi ale motilităţii intestinale, ce afectează apetitul alimentar;
- *absorbţia glucozei din dializat* poate fi benefică la pacienţii cu aport caloric alimentar redus, dar, pe de altă parte, poate favoriza reducerea ingestiei de proteine;
- *doza de dializă şi FRR* influenţează aporturile nutritive. Pierderea FRR se asociază cu anorexie şi instalarea unei malnutriţii severe, dacă această pierdere nu este compensată prin creşterea dozei de dializă;
- *bioincompatibilitatea* soluţiei de DP determină o reacţie inflamatorie cronică, ocultă, din partea organismului, care stimulează, la rândul său, catabolismului proteic. Fenomenul se accentuează în cursul *peritonitelor*;
- *pierderile de nutriente în dializat* constituie un inconvenient major al DP. În medie, se pierd 5-15 g proteine/zi, dar până la 30 g/zi în cazul unei peritonite. Se pierd, de asemenea, aminoacizi (2-3 g/zi), vitamine hidrosolubile şi microelemente.

15.7. Transplantul renal

Transplantul renal (TR) este singura metodă de substituţie cronică a funcţiei renale care asigură tratamentul radical al uremiei cronice (în cazul HD şi DP, pacientul rămâne cu uremie cronică „stabilizată" prin procesul de dializă). Conform datelor actuale, supravieţuirea şi calitatea vieţii pacientului cu TR este net superioară în comparaţie cu pacienţii dializaţi rămaşi pe lista de aşteptare în vederea operaţiei. Totuşi, TR nu reprezintă o soluţie pentru *toţi* pacienţii cu uremie cronică: la mulţi pacienţi vârstnici, cu comorbidităţi sau infecţii cronice, dializa cronică este preferabilă TR, caz în care pacienţii sunt supuşi riscului reprezentat de imunosupresia cronică.

Transplantul renal este indicat la bolnavii cu BCR în stadiul 5 în următoarele *circumstanţe* :

- *transplant preemptiv* : pacient stabil clinic, nedializat, fără complicaţii majore ale uremiei (situaţie ideală, rar practicată, din cauza ofertei relativ reduse de organe de la cadavre şi efortului logistic deosebit) ;
- pacient aflat deja *în program cronic de dializă* (situaţia uzuală) ;
- *retransplant* : pacient transplant anterior, cu disfuncţie cronică de grefon (practic cu BCR stadiul 5), funcţia grefei renale este profund şi ireversibil alterată.

Există următoarele *posibilităţi de donare* :

- transplantul *cadaveric*, cel mai frecvent practicat în ţările dezvoltate, în care există „bănci de organe" (baze de date) bine organizate, interstatale, precum şi un sistem complex, cuprinzând echipe interdisciplinare (coordonator de transplant, chirurgi transplantologi, urologi/chirurgi generalişti, nefrologi, anestezişti, neurologi, neurochirurgi, medici legişti, imunologi, medici de laborator etc.). Transplantul cadaveric se poate efectua de la donator cu moarte cerebrală, cu funcţie cardiacă păstrată sau de la donator cadaveric fără funcţie cardiacă (caz în care timpul de la oprirea inimii şi până la transplant determină calitatea grefei renale) ;
- *transplant de la donator viu înrudit* – datorită histocompatibilităţii bune şi a efectuării TR „la rece", în această situaţie calitatea şi şansa de funcţionare a grefei pe termen scurt şi lung este cea mai mare ; este modalitatea cea mai frecvent practicată în România, în prezent ; prezintă neajunsul că disponibilitatea donatorilor vii înrudiţi este limitată ;
- *transplant „în domino"* – când potenţialii donatori a doi pacienţi sunt puţin compatibili cu cei cărora doresc să le doneze, dar sunt compatibili cu un alt primitor de grefă, se poate efectua TR „încrucişat" ;
- transplant de la *donator viu înrudit emoţional* – este din ce în ce mai acceptat – donare de la soţie, alt membru al familiei neînrudit genetic, prieten bun etc. ; deşi compatibilitatea în sistemul HLA este mediocră sau absentă, datorită medicaţiei imunosupresive moderne, supravieţuirea grefei este cel puţin la fel de bună ca cea de la donator cadaveric cu activitate cardiovasculară prezentă ;
- transplant de la *donator viu neînrudit* (transplant plătit) – este o modalitate neacceptată de majoritatea legislaţiilor, însă este practicată în special în anumite ţări în curs de dezvoltare.

Contraindicaţiile transplantului renal sunt reprezentate de :

- refuzul pacientului ;
- psihoze, oligofrenie, alcoolism şi abuzuri de droguri ;
- incompatibilitate imunologică în primul rând în sistemul ABO ; antigenul Rh nu prezintă interes pentru TR ; incompatibilitatea în sistemul HLA (clasa I şi II), deşi de dorit, nu mai reprezintă o contraindicaţie absolută pentru TR (în special de la donator viu), în condiţiile unei medicaţii imunosupresive moderne şi extrem de eficiente ;
- neoplazie prezentă sau antecedente neoplazice ;
- comorbidităţi pulmonare, cardiovasculare sau de altă natură, care conferă pacientului un risc operator sau anestezic major ;
- orice afecţiune (în special cardiacă) ce reduce semnificativ speranţa de viaţă ;

- focare infecţioase neasanate;
- vârsta înaintată – reprezintă o contraindicaţie relativă, cel puţin în ţările dezvoltate, unde se practică relativ frecvent transplantul la vârstnicul fără contraindicaţii majore.

Evaluarea potenţialilor primitori de grefă renală se face în centrul de transplant, de preferinţă de către nefrologi cu experienţă, în colaborare cu alte clinici şi constă în:

- *testări imunologice*: grup sangvin, sistem HLA, anticorpi citotoxici faţă de donatorul viu sau faţă de populaţia generală, în cazul potenţialului transplant cadaveric (*cross-match*);
- *testări biochimice* cât mai amănunţite;
- *evaluarea sistemului cardiovascular* (inclusiv ecocardiografie, test ECG de efort, eventual coronarografie şi arteriografie a vaselor membrelor inferioare); se cuantifică riscul anestezic şi operator, respectiv speranţa de viaţă;
- *evaluarea riscului infecţios*: decelarea şi excluderea unor focare infecţioase (inclusiv dentare şi în sfera ORL); determinarea markerilor virali hepatitici şi pentru infecţia cu citomegalovirus şi HIV;
- *digestiv*: excluderea unor focare de malignitate, a inflamaţiei cronice la acest nivel, a unor leziuni ulceroase.

Evaluarea potenţialilor donatori de grefă renală

În cazul TR cu *donator cadaveric*, este necesară evaluarea rapidă a pacientului aflat în moarte cerebrală de către o echipă de medici ATI, neurologi şi nefrologi. Esenţiale pentru succesul pe termen lung şi scurt ale transplantului sunt histocompatibilitatea, patologia cardiovasculară, renală şi infecţioasă anterioară a potenţialului donator.

La potenţialul *donator viu* se efectuează examene biochimice, serologice şi de histocompatibilitate cât mai extinse. Se cuantifică de asemenea riscul operator şi anestezic. Efectuarea urografiei i.v. şi a angiografiei renale selective este obligatorie.

Realizarea transplantului renal şi urmărirea clinică în primele 2-4 săptămâni posttransplant se face în centrele universitare de referinţă, fie în clinica de transplantologie, fie în clinica nefrologică.

15.7.1. *Complicaţiile TR*

Posttransplant se pot produce numeroase complicaţii:

- *rejetul hiperacut* (extrem de rar, survenind în cazul erorilor majore de diagnostic imunologic); se soldează invariabil cu pierderea grefei renale în primele zile postoperatorii.
- *rejetul acut* (RA) reprezintă o afecţiune inflamatorie sistemică, implicând atât imunitatea celulară, cât şi pe cea umorală. RA se manifestă clinic prin febră, frisoane, artralgii, reducerea diurezei, dureri sau sensibilitate la nivelul grefei, creşterea durităţii acesteia, iar paraclinic prin retenţie azotată acută (similar IRA)

şi histologic prin modificări vasculare/interstiţiale renale caracteristice. RA este mai frecvent în primele 3 luni (în general în primul an) post-TR, dar este posibil oricând, fiind favorizat de infecţiile urinare sau de cele cu CMV; această posibilitate justifică necesitatea controlului nefrologic ambulatoriu periodic (de regulă, lunar). În caz de suspiciune de rejet acut, frecvent este necesară puncţia-biopsie renală, care distinge rejetul acut de nefrotoxicitatea medicamentoasă (a ciclosporinei A sau tacrolimus-ului). În unele centre se practică biopsiile renale *per protocol*, la intervale regulate post-TR, în absenţa semnelor clinice de RA; astfel pot fi detectate semnele morfopatologice de RA incipient. RA răspunde în marea majoritate a cazurilor la tratamentul agresiv cu corticosteroizi i.v. (puls-terapie cu metilprednisolon 250 mg-1 g/zi, 3-5 zile consecutiv), iar în rarele cazuri de eşec, la administrarea i.v. de *anticorpi monoclonali* (*OKT3*) sau policlonali *(thymoglobulină)*.

- *insuficienţa renală acută* este posibilă în circumstanţe identice cu cele de la pacienţii cu rinichi nativi (hipovolemie, hipoperfuzie renală, nefrotoxicitate). O formă specifică a IRA post-TR (întâlnită aproape exclusiv la TR cadaveric) este *întârzierea funcţionării grefonului* (*delayed graft function – DGF*), necesitând continuarea dializei pentru 2-3 săptămîni post-TR. DGF are un prognostic imediat bun, însă supravieţuirea pe termen lung este mai redusă.
- *complicaţii infecţioase*: orice infecţie evoluează mai sever la pacientul cu TR, dată fiind imunosupresia cronică; infecţiile cresc riscul de rejet acut. În plus, în primele luni post-TR (când imunosupresia este maximă) apar cu frecvenţă sporită infecţiile oportuniste cu *citomegalovirus*, *Pneumocistis carinii* sau *fungi*. Ca urmare, majoritatea primitorilor de grefă vor urma în primele 3 luni postoperatorii un tratament de prevenţie al acestor infecţii oportuniste. Cele mai frecvente infecţii în perioada precoce post-TR sunt cele urinare (legate de manevrele urologice şi de un eventual reflux vezicoureteral) şi cele respiratorii bacteriene. Incidenţa tuberculozei este mai mare la pacientul transplantat în comparaţie cu populaţia generală. Decelarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru o infecţie, chiar aparent banală, necesită dirijarea pacientului către centrul de transplant.
- *tratamentul imunosupresiv şi complicaţiile acestuia*. Schemele imunosupresive uzuale presupun două – sau mai frecvent trei – medicamente în diferite asocieri: *ciclosporină A* (CsA) sau *tacrolimus*, *micofenolat de mofetil (MMF)/sodic* sau *azathioprină* (AZA), *prednison* şi *sirolimus* sau *everolimus*. Cele mai eficiente scheme cuprind tripla terapie cu PDN în doză redusă, CsA sau tacrolimus, precum şi micofenolat. Sirolimus şi everolimus sunt medicamente imunosupresive de rezervă, utilizate, de regulă, în situaţii de toxicitate crescută a CsA sau tacrolimus-ului. La pacienţii cu compatibilitate redusă sau cu un grad de imunizare mare se practică terapia de inducţie pre- şi imediat posttransplant cu anticorpi monoclonali – *basiliximab* sau *daclizumab*. Acest tratament, deşi costisitor, determină o reducere substanţială a ratei de rejet acut şi cronic, reducând astfel costurile legate de această patologie. De asemenea, toţi pacienţii transplantaţi primesc în

primele 3-4 zile post-TR puls-terapie cu metilprednisolon (125-500 mg/zi, i.v.) ca tratament de prevenţie a rejetului acut.

Supradozarea imunosupresivelor determină creşterea riscului de reacţii adverse serioase, iar subdozarea creşte riscul de rejet. Schemele recomandate trebuie respectate cu stricteţe, modificarea lor fiind exclusiv în competenţa nefrologului din centrul de transplant.

Principalul efect secundar al tratamentului cu inhibitorii de neurinamidază (IN - ciclosporină sau tacrolimus) îl reprezintă *nefrotoxicitatea acută sau cronică*, determinând IRA sau disfuncţie cronică de grefon (echivalent al BCR). IRA prin nefrotoxicitatea inhibitorilor de neurinamidază trebuie diferenţiată de rejetul acut. Histologic, toxicitatea ciclosporinei se caracterizează prin fibroză interstiţială, atrofie tubulară şi arteriolopatie intrarenală, modificările anatomo-patologice reprezentând un indicator mai precoce şi mai exact al nefrotoxicităţii medicamentoase în comparaţie cu apariţia retenţiei azotate. Dozele terapeutice eficace şi cele nefrotoxice sunt foarte variabile de la un pacient la altul şi la acelaşi pacient în diferite circumstanţe. Ca urmare, tratamentul cu IN se conduce în funcţie de nivelul seric al ciclosporinemiei sau tarcolinemiei. Alte efecte secundare posibile ale IN sunt reprezentate de HTA, hipertricoză, hiperkaliemie, hipomagnezemie, hipertrofie gingivală, risc crecut infecţios (în special viral), DZ *de novo* (mai ales în cazul tacrolimus-ului).

MMF şi *AZA* pot determina anomalii hematologice (leucopenie), hepatocitoliză şi efecte gastrointestinale – în special diaree, responsivă la reducerea dozelor.

Corticoterapia prelungită poate determina efecte adverse severe (vezi şi terapia imunosupresivă), apariţia acestora fiind dependentă de susceptibilitatea individuală şi de doza cumulativă: sindrom cushingoid; retenţie hidrosalină şi HTA; complicaţii gastrointestinale (ulcer peptic, pancreatită); risc crescut la infecţii; nervozitate, anxietate, chiar psihoză; cicatrizare deficitară; osteoporoză, osteonecroză aseptică de cap femural; cataractă şi glaucom; miopatie cortizonică; ateroscleroză accelerată; insuficienţă corticosuprarenaliană acută (la oprirea bruscă a CS) etc. Dozele reduse/minime utilizate în schemele imunosupresive moderne au redus drastic riscurile acestor complicaţii.

Complicaţiile urologice se întâlnesc de regulă precoce postoperator: fistule urinare, stenoze ureterale, tromboză arterială şi venoasă, stenoze de arteră renală – necesitând o atitudine urologică.

Recurenţa bolii renale iniţiale este posibilă, dar relativ rară. Cel mai sugestiv semn este proteinuria severă (de regulă, de rang nefrotic), asociat eventual cu retenţie azotată inexplicabilă. Diagnosticul se stabileşte prin examen bioptic în urma PBR a grefonului (tehnică simplă, având în vedere situaţia superficială a grefonului în fosa iliacă). Prognosticul renal este în acest caz rezervat, având în vedere recurenţa nefropatiei.

- *Rejetul cronic* reprezintă o insuficienţă renală progresivă lentă (ani) determinată, în principal, de factori imunologici, apărând la 2-5 ani după implantarea grefei. În stadiile avansate (cu reteţie azotată importantă) pacienţii vor fi trataţi similar cu BCR, particularităţile fiind legate de imunosupresie. Rejetul cronic este o componentă a disfuncţiei cronice de grefon (care cuprinde şi nefrotoxicitatea cronică a imunosupresivelor şi alte cauze de boală cronică de rinichi la pacientul transplantat).

- *Hipertensiunea arterială* este prezentă la o treime până la jumătate dintre pacienţii transplantaţi, necesitând deseori medicaţie hipotensoare multiplă (blocantele canalelor de calciu sunt de primă intenţie).
- *Dislipoproteinemia* este frecventă post-TR, fiind legată, în special, de efectele hiperlipemiante ale imunosupresivelor şi determină reducerea duratei de viaţă a grefonului renal. Terapia cu statine şi fibraţi ameliorează supravieţuirea grefei renale.
- *Cardiopatia ischemică* şi *insuficienţa cardiacă* sunt relativ frecvente la pacienţii TR mai vârstnici, în special la cei cu un istoric îndelungat de dializă. Evaluarea cardiovasculară sistematică şi periodică este obligatorie la toţi pacienţii transplantaţi.
- *Diabetul zaharat de novo* post-TR este cauzat de eventualele doze cumulative mari de corticosteroizi, precum şi de tacrolimus (în mai mică măsură de ciclosporina A).
- *Neoplaziile*. Datorită tratamentului imunosupresiv cronic şi a unor infecţii virale oportuniste, pacienţii cu TR prezintă un risc de 3,5 ori mai mare să sufere de neoplazii decât populaţia generală cele mai frecvente neoplazii sunt limfoamele non-Hodgkin şi cancerele cutanate. Incidenţa neoplaziilor post-TR se asociază cu dozele cumulative de medicamente imunosupresive.

Bibliografie

- *** Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis 2006* May ; 47 (5 Suppl 3) : S16-85
- *** Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006 Jul. : S2-90
- *** Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006 Jul. : S248-73
- Berhand Y, Dussol B. *Nephrologie*. Elsevier, Paris, 1999
- Bregman H., Daugirdas JT., Ing TS. Complications during dialysis. In *Handbook of Dialysis* (4th ed). Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (ed.). Lippincott, Philadelphia, 2005
- Burkart JM., Daeihagh P., Rocco MV., Peritoneal dialysis. In Brenner & Rector's the Kidney, 7th edition, 2003, by Brenner BM and Rector FC (editors). Samuel A. Livine by WB Saunders
- Covic A., Gusbeth-Tatomir P., Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients : an update. *Am J Kidney Dis 2005* Jun ; 45(6) : 965-77
- Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation* (4th ed). Lippincott, Philadelphia, 2005
- El Nahas M., Progression of chronic renal failure. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg, 2003
- European best practice guidelines for peritoneal dialysis by The EBPG exeprt group on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 (suppl 9)
- Gokal R, Khanna R, Krediet RT & Nolph KD (eds.), *Textbook of peritoneal dialysis* (2nd ed., pp. 609-646), *Kluwer Academic Publishers*, London, 2000
- Gokal R. Peritoneal dialysis and complications of technique. In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3rd edition, vol. 3 (ed. Davison AM), Oxford University Press, 2005

- Jaber BL, Pereira BJG. Acute complications of dialysis. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg 2003
- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (suppl.1): 65-136
- Pierratos A, McFarlane P, Chan CT, *et al*. Daily hemodialysis 2006. State of the art. *Minerva Urol Nefrol* 2006 Jun; 58(2) :99-115
- Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E *et al*. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 Update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-131
- Prowant BF. Peritoneal dialysis. In Lancaster L (ed.), *ANNA core curriculum for nephrology nurses* (4th ed., pp. 363-375). Pitman, NJ: American Nephrology Nurses' Association, 2001
- Rayner HC. Selection and preparation of patients for dialysis. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed.). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg 2003
- Risler T, Mueller GA, Rosendahl W. Therapieschemata Nephrologie (2nd ed.). Urban & Schwarzenberg, München, 1997
- Segall L, Florea L, Covic A (ed.). *Dializa peritoneală*. Polirom, Iaşi, 2006
- Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4) :CD003967
- Ungureanu G, Covic M (ed.). *Terapeutică medicală*. Polirom, Iaşi, 2000

Capitolul 16

Compartimentele lichidiene din organism

Maria Covic, Adrian Covic

16.1. Generalităţi

Apa este principalul component al organismului şi reprezintă aproximativ 60% din greutatea corpului la bărbaţi şi 50% la femei. Aceste valori scad la vârstnici şi la obezi. Apa totală este repartizată în două compartimente, separate de membrana celulară:

- 2/3 din apa totală sunt localizate în compartimentul *intracelular*;
- 1/3 este reprezentată de apa *extracelulară* repartizată astfel:
  - sectorul *extravascular* care conţine 15-20% din apa totală sau 15% din greutatea corporală şi este reprezentat de limfă şi lichidul interstiţial;
  - sectorul *vascular* (volemia) reprezintă 7-8% din apa totală, respectiv 5% din greutatea corporală.

Apa trece liber şi rapid între toate aceste compartimente, ca răspuns la modificările în concentraţiile de solviţi, menţinând echilibrul între compartimente. În felul acesta, osmolalităţile în toate compartimentele sunt egale.

La un bărbat adult de 70 kg, apa totală este de aproximativ 40 l, dintre care apa intracelulară reprezintă 25 l, apa extracelulară 15 l; în condiţiile în care Ht este 40%, volumul plasmatic total este 2,75-3 l. Apa intravasculară se găseşte în proporţie de 85% în teritoriul venos şi capilar şi 15% în teritoriul arterial. De acest volum arterial depinde presiunea arterială, reglarea volumului fluidului extracelular, retenţia de sodiu şi apă.

16.1.1. *Fiziopatologia sodiului şi apei*

Sodiul este principalul cation extracelular şi elementul determinant al osmolarităţii eficace. Concentraţia sodiului intracelular este în medie de 15 mmol/l, iar a sodiului extracelular de 140 mmol/l (135-145 mmol/l).

16.1.1.1. *Aportul de apă şi sodiu*

Consumul zilnic de lichide este de 1-4 l/zi, reprezentat de apa ingerată ca atare şi apa din alimente. *Senzaţia de sete* este declanşată de două categorii de stimuli:

- variaţiile de *osmolaritate*: pragul de declanşare a setei este de 300 mOsm/kg apă, superior pragului de secreţie a hormonului antidiuretic (ADH) care este de 280 mOsm/kg;
- variaţiile *hemodinamice* (în caz de modificări volemice şi tensionale importante).

Aportul de apă din alimente este de aproximativ 1 l/zi. Apa endogenă, provenind din oxidarea lipidelor, glucidelor şi proteinelor, reprezintă 200-500 g de apă pe zi.

Aportul mediu zilnic de sodiu este de 100-200 mmol. Absorbţia sodiului are loc la nivelul intestinului subţire şi al colonului.

16.1.1.2. *Eliminarea apei şi a sodiului*

a. *Apa* se elimină *extrarenal* (pierderi cutanate şi respiratorii) şi la nivel *renal* (prin formarea urinii). Pierderile insensibile de apă (cutanate şi respiratorii) reprezintă 650-850 ml/zi (aproximativ 0,4-0,5 ml/kg/h). Pierderile cutanate variază în funcţie de activitatea fizică şi de temperatura ambiantă. Pierderile respiratorii depind de temperatura exterioară, de hiperventilaţie şi de prezenţa unor afecţiuni respiratorii (traheostomie etc.).

Volumul de urină zilnic permite echilibrarea aportului cu eliminarea de apă. Urina finală este rezultatul filtrării apei plasmatice (180 l/zi) şi a reabsorbţiei (99% din apa filtrată este reabsorbită în tubul renal, din care aproximativ 66% este reabsorbită în tubul contort proximal, izoosmotic, nereglabil; reabsorbţia reglabilă are loc în tubul colector cortical şi medular). Sub acţiunea ADH, tubul colector devine permeabil la apă şi permite transferul apei din lumenul tubular spre capilarul peritubular. Acest fenomen implică existenţa unui gradient osmotic corticomedular al interstiţiului şi al vaselor peritubulare. Urina eliminată reprezintă 1% din apa filtrată (1-2 l/zi).

b. *Eliminările de sodiu* sunt:

- *extrarenale* – nereglate, minime, se realizează prin transpiraţie, pierderi digestive (sub 20 mEq/l);
- *renale* – sunt cele ajustabile prin reabsorbţia reglabilă de sodiu la nivelul tubului contort distal şi a tubului colector cortical (sub influenţa aldosteronului), precum şi la nivelul tubului colector medular; eliminările renale sunt de 150-200 mEq/24 h, la un aport normal de sodiu.

Sistemele care reglează cantităţile de sodiu şi apă în organism acţionează împreună pentru menţinerea concentraţiei sodiului extracelular (135-145 mEq/l) şi a volumului fluidului extracelular.

16.1.2. *Reglarea volumului lichidului extracelular*

Sodiul este principalul cation extracelular, reprezentând cea mai importantă forţă osmotică menţinând mărimea volumului fluidului extracelular. Creşterea cantităţii totale de sodiu în lichidul extracelular este urmată de un volum sporit al compartimentului extracelular şi supraîncărcarea acestuia. Sindroamele edematoase (din insuficienţa cardiacă congestivă, ciroza hepatică, sindromul nefrotic) sunt stări clinice cu cantitate crescută de sodiu în compartimentul extracelular.

Când cantitatea totală de sodiu din compartimentul extracelular scade, volumul acestuia scade şi rezultă depleţia de volum a compartimentului extracelular (*deshidratare extracelulară*). Când pierderile hidrosodate sunt izotonice apare *deshidratarea pură normonatremică*. Deshidratarea poate interesa sectorul interstiţial şi sectorul vascular.

Starea de umplere sau de depleţie a *sectorului vascular* se evaluează *clinic* prin:

- măsurarea TA, a frecvenţei cardiace, a variaţiilor lor în decubit şi în ortostatism (fiziologic se acceptă variaţii ale TA sub 10 mmHg) şi apariţia unei senzaţii de rău, vertij, concomitent cu modificările de poziţie;
- măsurarea diurezei şi a variaţiilor ei, dovadă a calităţii perfuziei renale şi indirect a volumului plasmatic;
- aprecierea aspectului şi temperaturii tegumentelor, dovadă a calităţii vascularizaţiei cutanate şi implicit a volumului plasmatic şi starea de vasoconstricţie a circulaţiei capilare;
- aprecierea clinică a stării de umplere a venelor antebraţului şi a gâtului;
- măsurarea presiunii venoase centrale (PVC) în atriul drept prin cateter central (normal 0-8 mmHg);
- măsurarea presiunii arteriale de ocluzie (6-15 mmHg) prin cateterul Swann-Ganz (estimează în anumite situaţii presiunea de umplere a ventriculului stâng).

În caz de *diminuare a volumului sectorului plasmatic* se observă accelerarea frecvenţei cardiace, diminuarea presiunii arteriale în decubit sau în ortostatism, paloare cutanată şi răcirea extremităţilor, diminuarea diurezei, aplatizarea venelor gâtului şi a antebraţului, scăderea PVC şi a presiunii arteriale de ocluzie. În caz de pierderi a peste 30% din volumul plasmatic, apare şocul hipovolemic cu cianoza extremităţilor şi semne neurologice de hipoperfuzie cerebrală (somnolenţă, confuzie, agitaţie). Invers, în caz de *creştere a volumului sectorului plasmatic*, se observă o creştere a presiunii arteriale, extremităţi calde, colorate, roşii, turgescenţa venelor.

Biologic, variaţiile *sectorului plasmatic* se apreciază prin hematocrit şi proteinemie. Astfel, o diminuare a volumului plasmatic antrenează o hemoconcentraţie, cu creşterea hematocritului şi a proteinemiei, în timp ce creşterea sectorului plasmatic determină hemodiluţie cu scăderea Ht şi a proteinemiei. Aceşti markeri nu sunt totdeauna relevanţi în cazul unei anemii sau a unei hipoalbuminemii preexistente. Hipoperfuzia renală severă şi prelungită conduce la apariţia unei insuficienţe renale funcţionale, în unele cazuri evoluând spre necroză tubulară acută. Examenul de urină arată prezenţa

unui volum redus, cu urini concentrate (osmolaritate urinară > 500 mOsm/l), natriureză redusă (< 10 mmol/l). Aceste date nu sunt prezente, dacă motivul deshidratării extracelulare este de origine renală.

Sectorul interstiţial este în parte responsabil de elasticitatea şi tonicitatea pielii. Diminuarea volumului sectorului interstiţial se evaluează prin determinarea greutăţii (scăderea greutăţii) şi persistenţa pliului cutanat, apreciat de preferinţă pe o suprafaţă osoasă: stern, frunte, umăr (dificil de interpretat la vârstnici).

Rinichiul intervine pentru echilibrarea bilanţului sodat prin:

1. *Mecanisme glomerulare* – intervin în procesele fine de autoreglare a debitului filtrării glomerulare.
   a. *Arteriola aferentă* îşi modifică tonusul vascular în faţa oricărei variaţii a presiunii intravasculare şi astfel menţine constant debitul filtrării glomerulare (DFG). Arteriola aferentă va suferi o vasoconstricţie în faţa creşterii presiunii intravasculare şi vasodilataţie în caz de scădere a presiunii intravasculare. Mecanismele de autoreglare asigură constanţa debitului sangvin renal şi a filtrării glomerulare pentru un interval larg de presiuni arteriale sistolice sistemice (80-200 mmHg).
   b. *Balanţa glomerulotubulară* permite adaptarea reabsorbţiei de sodiu în tubul proximal la variaţia sarcinii filtrate. Astfel, o creştere a DFG se va însoţi de o creştere a reabsorbţiei tubulare proximale de sodiu şi invers. Aceasta permite amortizarea variaţiilor filtrării glomerulare şi menţinerea constantă a excreţiei fracţionale de sodiu.
   c. *Retrocontrolul tubuloglomerular*: detectarea de către celulele maculei densa a aparatului juxtaglomerular a creşterii concentraţie de NaCl în lumenul tubular va conduce la un retrocontrol negativ asupra filtrării glomerulare din acelaşi nefron (diminuarea DFG prin vasoconstricţia arteriolei aferente). Invers, DFG va fi crescut dacă sensorii maculei densa detectează o diminuare a cantităţii de NaCl la nivelul segmentelor tubulare distale.

În reglarea bilanţului sodat intervin *trei sisteme*, fiecare dintre acestea având un senzor aferent şi un ram eferent (efector).

a. *Receptorii localizaţi în celulele juxtaglomerulare* ale rinichiului (celule musculare specializate la nivelul arteriolei aferente) sesizează perturbările în perfuzia renală şi răspund prin modificări în eliberarea reninei şi activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Aldosteronul favorizează retenţia de sodiu de către tubul distal.
b. *Receptorii de joasă presiune (voloreceptorii)* localizaţi în venele mari şi în atriul drept (dar şi în ventriculul drept şi vasele pulmonare) sunt sensibili la modificări mici în umplerea atrială şi venoasă. Activarea receptorilor de volum prin creşterea umplerii atriale au un dublu efect: (1) eliberarea factorului natriuretic atrial care promovează excreţia renală de sodiu şi (2) inhibiţia tonusului simpatic, ceea ce induce la natriureză din cauza diminuării secreţiei de renină şi a reabsorbţiei tubulare sodate; stimularea acestor receptori inhibă, de asemenea, eliberarea de ADH, ceea ce duce la creşterea diurezei. Efecte inverse sunt observate când volumul circulant este diminuat, atriul nedestins, cu supresia sintezei de factor natriuretic atrial şi eliberării de ADH.

c. *Receptorii de înaltă presiune (baroreceptorii)* sunt localizaţi în aortă şi în sinusul carotidian. Depleţia volumului extracelular stimulează aceşti receptori, care activează sistemul nervos simpatic (SNS) şi antrenează creşterea frecvenţei cardiace, vasoconstricţie şi efect antinatriuretic. Stimularea lor induce de asemenea eliberarea de ADH. În caz de supraîncărcare sodată, aceşti receptori sunt inhibaţi, cu diminuarea tonusului simpatic şi inducerea de efecte cardiovasculare opuse.

2. *Factori fizici*: mişcările fluidelor care traversează pereţii capilari depind de echilibrul dintre presiunea osmotică (exercitată în special de proteinele plasmatice) şi presiunea hidrostatică. Când sarcina sodată filtrată la nivelul glomerulului este importantă, rezultă:
   - creşterea presiunii hidrostatice intratubulare şi diminuarea presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare;
   - creşterea presiunii oncotice în capilarele peritubulare (presiunea oncotică intratubulară fiind cvasinulă, deoarece proteinele nu filtrează);
   - consecinţa este creşterea reabsorbţiei tubulare de sodiu.
3. *Factori hormonali*. Există o balanţă hormonală între hormonii antinatriuretici, activaţi de hipovolemie şi hormonii natriuretici a căror producţie este favorizată de hipervolemie.
   a. Hormoni antinatriuretici:
      - *sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*. *Renina* este o enzimă formată şi eliberată de celulele granulare ale glomusului (componentă a aparatului juxtaglomerular) (vezi figura 1). Renina catalizează transformarea angiotensinogenului (proteină sintetizată de ficat) în angiotensină I, un decapeptid care, la rândul său, va fi convertit de către enzima de conversie a angiotensinei în angiotensina II, biologic activă;

Eliberarea reninei este controlată de:

(1) *macula densa* (componentă a aparatului juxtaglomerular) este reprezentată de un grup de celule din tubul distal care vin în contact cu glomerulul la polul său vascular. O scădere a concentraţiei de NaCl la nivelul maculei densa (normal concentraţia de NaCl în acest loc este 30-40 mEq/l) stimulează puternic secreţia de renină, în timp ce o creştere a acesteia inhibă secreţia de renină. Concentraţia de NaCl variază proporţional cu rata fluxului fluidului tubular. O rată a fluxului crescută este întâlnită în stările cu exces de sodiu, iar un flux scăzut este prezent în depleţia de Na;

(2) *baroreceptorii* din peretele arteriolei aferente mediază secreţia de renină ca răspuns la modificările de presiune şi întindere, de la acest nivel. Scăderea presiunii arteriale stimulează secreţia de renină;

(3) *stimularea β adrenergică* (creşterea activităţii simpatice sau a nivelului catecolaminelor circulante) stimulează eliberarea de renină prin intermediul receptorilor β adrenergici de la nivelul aparatului juxtaglomerular.

- *angiotensina II (Ang II)* promovează retenţia de sare prin efecte directe şi indirecte. Ea stimulează direct reabsorbţia de sodiu în tubul proximal (prin stimularea schimbului Na^+/H^+) şi, deoarece este un puternic vasoconstrictor

renal, Ang II poate reduce rata filtrării glomerulare, reducând presiunea în capilarul glomerular sau reducând fluxul plasmatic. Indirect, afectează balanţa sodată prin stimularea producţiei şi eliberării de aldosteron din zona glomerulară a glandei suprarenale. Aldosteronul induce o reabsorbţie sodată (şi secreţie de K^+) la nivelul tubului contort distal şi a canalului colector.

- *vasopresina* sau hormonul antidiuretic este reglată în primul rând de osmolaritatea fluidelor din organism, însă nivelul vasopresinei creşte şi în stările de depleţie de volum. Aceasta favorizează retenţia de apă şi refacerea volumului fluidelor corpului. În plus faţă de acţiunea sa asupra reabsorbţiei hidrice, acest hormon creşte şi reabsorbţia sodată la nivelul ansei Henle şi a canalului colector.

b. Hormoni natriuretici:

- *factorul natriuretic atrial* este un peptid sintetizat de miocitele atriale şi eliberat ca răspuns la distensia atrială. Are efect de creştere a natriurezei prin acţiunea vasodilatatoare pe arteriola aferentă cu creşterea DFG şi a sarcinii sodate filtrate; are acţiune inhibitoare directă asupra reabsorbţiei sodate în tubul proximal şi tubul colector medular. Are efect inhibitor asupra eliberării de renină, ADH şi aldosteron.
- *prostaglandinele şi bradikininele* au acţiune vasodilatatoare renală şi induc excreţia de sodiu şi apă. PGE_2 cresc excreţia de sodiu prin creşterea cantităţii de sodiu filtrate şi inhibiţia transportului de sodiu în porţiunea ascendentă a ansei Henle şi la nivelul tubului colector. PGE_2 cresc excreţia de apă prin antagonizarea ADH.

Sistemul nervos simpatic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, peptidul natriuretic atrial şi vasopresina reprezintă cele patru sisteme principale reglatorii care îşi adaptează activitatea lor ca răspuns la modificările volumului fluidelor din organism. Aceste schimbări în activitatea lor mediază efectele volumului fluidelor asupra excreţiei urinare de sodiu.

16.1.3. *Osmolaritate/osmolalitate şi tonicitate*

Osmolalitatea este determinată de concentraţia totală de solviţi într-un compartiment lichidian. Principalii solviţi ai fluidului extracelular sunt sodiul, glucoza şi ureea. Osmolaritatea este identică în sectoarele intra- şi extracelulare: 290 ± 5 mOsm/kg apă; în sectorul extracelular sodiul reprezintă elementul esenţial de osmolalitate eficace care joacă rol în transferurile interne de apă. În situaţie normală, ureea (16 mOsm/g) şi glucoza (5 mOsm/g), deşi sunt incluse în măsurarea osmolalităţii globale, nu au rol în transferul de apă, aceste două substanţe trecând liber prin membrana celulară.

Osmolaritatea serică poate fi calculată aproximativ după formula:

$$OSM\ (calc) = 2 \times (conc\ sodiu) + (conc\ glucoză)/18 + (azotul\ ureic\ din\ sânge)/2{,}8$$

Concentraţia de sodiu este exprimată în mEq/l, iar glucoza şi ureea în mg/dl. Cantitativ, concentraţia de sodiu are cea mai importantă contribuţie în osmolaritatea serică.

Anomaliile în concentraţia de sodiu reflectă perturbări în reglarea cantităţii de apă din compartimentul extracelular.

Tonicitatea se referă la efectul combinat al tuturor solviţilor de a genera o forţă osmotică (*osmotic driving force*) care cauzează mişcarea apei dintr-un compartiment în altul. Pentru a creşte tonicitatea fluidului extracelular, un solvit trebuie să fie limitat la compartimentul lichidian extracelular. Aceasta înseamnă că solvitul este incapabil să treacă din compartimentul extracelular în cel intracelular, crescând astfel presiunea osmotică şi translocând apa spre compartimentul extracelular. Apa se mişcă din compartimentul intracelular în cel extracelular pentru stabilirea unui echilibru osmotic. Solviţii capabili să cauzeze asemenea mişcări ale apei sunt: sodiul, glucoza, manitolul şi sorbitolul, fiind numiţi *osmoli eficace*.

Sodiul rămâne în cea mai mare parte în spaţiul extracelular deoarece este pompat în afara celulei de către Na-K-ATP-aza, astfel că adăugarea de sodiu la fluidul extracelular produce ieşirea apei din celulă ducând la reducerea volumului celulei. Astfel, *sodiul este un osmol eficace*, deoarece este capabil să determine mişcarea eficace a apei.

Concentraţia sodiului extracelular este determinantul principal al tonicităţii plasmatice. Când tonicitatea creşte, înseamnă că şi concentraţia sodiului extracelular a crescut. Hipertonicitatea este principalul stimul pentru sete şi pentru eliberarea hormonului antidiuretic, factori importanţi în reglarea apei totale din organism. Când concentraţia de sodiu creşte, sunt stimulate setea (ducând la aport de apă) şi eliberarea de ADH (ducând la retenţia de apă de către rinichi). O concentraţie crescută de sodiu ne informează că este prea puţină apă faţă de sodiu.

Glucoza este un osmol eficace, dar glucoza nu are o contribuţie importantă la osmolalitatea serică sau tonicitate în circumstanţe normale, deoarece este asimilată în celule în prezenţa insulinei. În diabetul zaharat necontrolat, glucoza devine osmotic activă, o concentraţie plasmatică mult crescută poate duce la o hipertonicitate importantă, cu mişcarea apei în spaţiul extracelular, susceptibilă de a genera hiponatremie în absenţa insulinei. Ureea, osmol inactiv, poate avea acelaşi comportament când aceasta este eliminată rapid din compartimentul plasmatic în cursul epurării extrarenale. Ureea contribuie la osmolalitate, dar ea străbate cu uşurinţă membranele celulare şi se distribuie astfel în apa din întreg organismul. Nu există un gradient de concentraţie al ureei între compartimente şi, în consecinţă, ea nu contribuie la mişcarea apei şi deshidratarea celulară.

Controlul tonicităţii determină starea normală de hidratare celulară şi deci volumul celular. Celulele creierului sunt implicate în mod particular în acest fenomen. Majoritatea simptomelor şi semnelor importante ale tonicităţii anormale sunt cauzate de *edemul cerebral*, ca răspuns la hiponatremie, sau *ratatinării*, ca răspuns la hipernatremie.

Dacă se produce o scădere bruscă în tonicitatea fluidului compartimentului extracelular, apa va intra în compartimentul intracelular, ducând la edem celular. Invers, o creştere rapidă în tonicitatea extracelulară duce la ieşirea apei din celulele creierului şi deshidratarea creierului.

Pentru a păstra tonicitatea constantă (concentraţia de sodiu) a fluidului compartimentului extracelular, sunt necesare:

- un debit adecvat al filtrării glomerulare (DFG);
- o ofertă corespunzătoare de filtrat glomerular spre segmentele de concentraţie şi diluţie a ansei Henle şi nefronului distal;
- mecanisme tubulare de concentraţie şi diluţie intacte;
- un răspuns adecvat al rinichiului la ADH.

16.1.3.1. *Gaura osmolală (G. osm.)*

Gaura osmolală se defineşte prin diferenţa dintre osmolalitatea măsurată (prin crioscopie) şi osmolalitatea calculată.

G. Osm. = Osm. (măsurată) – Osm. (calculată)

Valori > 10 mOsm/l sunt anormale şi sugerează prezenţa unei substanţe exogene. Determinarea unei creşteri semnificative a găurii osmolale poate fi utilă în cazul prezenţei unor compuşi exogeni care nu intră în calcul, dar sunt măsuraţi de laborator ca substanţe osmotic active. Sodiul, glucoza şi ureea nu cresc gaura osmolală, deoarece ele afectează atât osmolalitatea calculată cât şi pe cea măsurată.

16.1.3.2. *Hormonul antidiuretic (ADH)*

Hormonul antidiuretic este produs la nivelul neuronilor nucleilor supraoptici şi paraventriculari din hipotalamus şi apoi stocat şi eliberat din granulele terminaţiilor nervoase localizate în hipofiza posterioară. Cea mai importantă funcţie a ADH este reglarea permeabilităţii pentru apă a porţiunilor distale ale nefronului, în particular a tubului colector.

ADH este cel mai important factor care intervine în concentrarea sau diluţia urinii. Secreţia de ADH este declanşată prin creşterea (chiar minimă) a osmolalităţii plasmatice. ADH creşte permeabilitatea tubului colector renal la apă şi permite apei să se deplaseze după gradientul de concentraţie şi să fie reabsorbită în interstiţiul medular hipertonic. Ca urmare se reţine apa şi scade osmolalitatea fluidului extracelular. Modificări de numai câţiva mOsm/l vor stimula osmoreceptorii hipotalamici şi determină eliberarea de ADH. Osmolalitatea urinară poate ajunge la 1.200 mOsm/l, când ADH este prezent, şi poate coborî până la 50 mOsm/l, când ADH este absent. Unii *stimuli non-osmotici* pot cauza secreţia de ADH, chiar dacă osmolaritatea extracelulară nu este crescută. *Depleţia importantă de volum* a compartimentului extracelular, *greaţa* şi *narcoticele* pot stimula secreţia de ADH. Unele tulburări clinice (*durerea*) pot stimula fie secreţia de ADH, fie acţiunea acestuia asupra tubului colector.

Sindromul clinic determinat de eliberarea sau creşterea acţiunii ADH prin stimuli non-osmotici este caracterizat prin retenţie patologică de apă şi hiponatremie (SIADH: sindromul secreţiei inadecvate de ADH) (vezi capitolul „Hiponatremia").

Absenţa sau deficienţa ADH poate duce la incapacitatea rinichiului de a concentra adecvat urina. Acest defect de concentrare poate duce la pierderi renale excesive de apă şi hipernatremie. Acest sindrom este denumit *diabet insipid central* (vezi subcapitolul „Deshidratarea intracelulară").

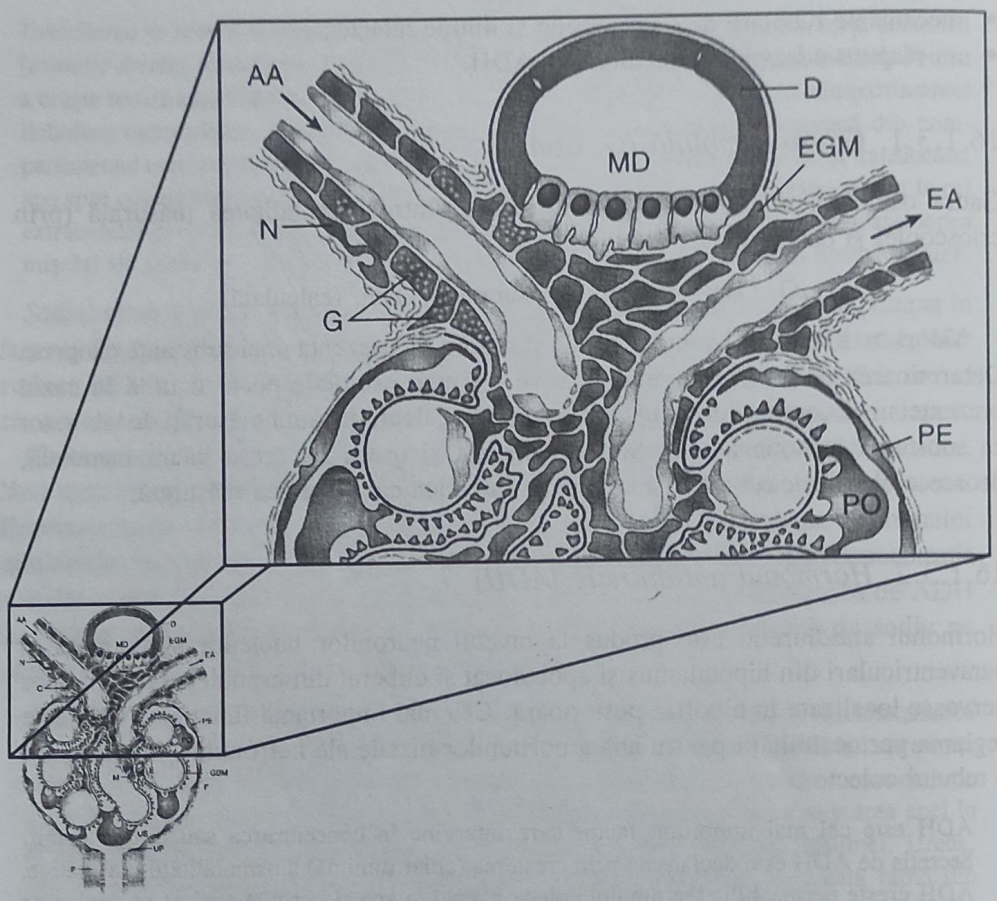


Figura 1. *Aparatul juxtaglomerular – reprezentare schematică*

Legendă: AA – arteriola aferentă; D – tubul distal; E – celulă endotelială; EA – arteriola eferentă; EGM – celula mezangială extraglomerulară; F – proces podocitar; G – celula granulară juxtaglomerulară; GBM – membrana bazală glomerulară; M – celula mezangială; MD – macula densa; N – terminaţii nervoase simpatice; P – tubul proximal; PE – celula epitelială parietală; PO – epiteliu podocitar; UP – polul urinar; US – spaţiul urinar

16.2. Deshidratarea intracelulară

Deshidratarea intracelulară (DIC) este definită prin diminuarea volumului intracelular ca urmare a unui bilanţ hidric negativ în raport cu o hiperosmolalitate plasmatică (> 300 mOsm/kg). Această creştere de osmolalitate antrenează o mişcare a apei din celule spre sectorul extracelular. Traducerea biologică este, de obicei, *hipernatremia*. Osmolalitatea plasmatică poate fi estimată prin formula:

$$P_{osm} = (Na^+ \times 2) + \text{glicemie (mmol/l)} = (140 \times 2) + 5 = 285 \text{ mOsm/kg de apă.}$$

Această tulburare este mai rară, deoarece, pentru a se dezvolta, implică o perturbare a centrului setei sau imposibilitatea de acces la o sursă de apă.

O deshidratare celulară în absenţa hipernatremiei poate surveni în caz de prezenţă în plasmă de substanţe osmotic active: *exogene* (medicamente sau toxice) sau *endogene* (hiperglicemie).

Deshidratarea celulară poate fi pură (cu volum extracelular normal) sau asociată unei deshidratări extracelulare (deshidratare globală) sau a unei hiperhidratări extracelulare.

16.2.1. *Cauzele deshidratării intracelulare*

1. *Deshidratarea intracelulară cu hipernatremie* poate fi consecinţa pierderilor de apă necompensate, de diferite cauze:

a. prin pierderi *cutanate* (arsuri, expuneri la temperaturi excesive), sau pierderi respiratorii (polipnee, hiperventilaţie prelungită); în aceste situaţii răspunsul renal este normal, fără poliurie, U/P osmol > 1;
b. pierderi *renale*: poliurie hipotonică (U/P osmol < 1), poliurie osmotică (diabet zaharat, manitol), diabet insipid (central determinat de absenţa completă sau parţială de secreţie de ADH) şi diabet nefrogenic (caracterizat prin răspuns renal la ADH diminuat sau absent);
c. pierderi *digestive*: absenţa poliuriei (U/P osmol > 1), diaree osmotică infecţioasă, diaree indusă de lactuloză.

2. *Deshidratare intracelulară fără hipernatremie*

Prezenţa anormală în plasmă a unui solvit altul decât sodiu, osmotic activ şi cu greutate moleculară (GM) joasă poate genera deshidratare intracelulară fără hipernatremie. Este prezentă *gaura osmolară* care se defineşte prin diferenţa dintre osmolaritatea măsurată şi cea calculată. Solviţii pot fi glucoza, manitolul, etilen-glicolul. Când solvitul difuzează liber în celule (etanol, uree), acesta este osmotic inactiv şi nu va antrena nici o tulburare de hidratare intracelulară.

16.2.2. *Fiziopatologie*

Bilanţul apei este echilibrat, adică intrările (apa de băut, apa din alimente, apa rezultată din oxidarea intracelulară) sunt echivalente cu ieşirile (renale precis reglate, cutanate, respiratorii şi digestive). Setea reglează intrările, iar rinichiul asigură reglarea eliminărilor renale pentru menţinerea constantă a osmolalităţii intra- sau extracelulare.

Hormonul antidiuretic (*ADH*) este un hormon polipeptidic secretat la nivelul nucleilor paraventriculari şi supraoptici din hipotalamus şi transportat în hipofiza posterioară. Hormonul acţionează la nivelul celulelor principale ale canalului colector, pe receptorii specifici V2, determinând creşterea permeabilităţii celulelor la apă. Apa este reabsorbită pasiv în funcţie de gradientul corticopapilar. Secreţia de ADH este reglată în principal de variaţiile de osmolalitate plasmatică (de ordinul a 1%) şi ale volumului plasmatic (între 10 şi 15%). Când ADH nu este secretat sau când este ineficace, senzaţia de sete împiedică survenirea unui bilanţ de apă negativ. În clinică situaţiile de deshidratare celulară nu survin decât când setea este inoperantă (nou-născuţi, subiecţi comatoşi, postoperator, bătrâni, unele boli mintale).

În consecinţă, un bilanţ negativ pentru apă şi o hiperosmolalitate se întâlnesc în:

- *pierderi de apă extrarenală* cutanată sau respiratorie *necompensate*;
- *pierderi de apă la nivel renal* prin absenţa secreţiei de ADH sau absenţa sensibilităţii renale la ADH;
- anomalii ale centrilor setei sau osmoreceptorilor hipotalamici.

16.2.3. *Diagnostic*

Semnele clinice sunt mai severe dacă instalarea *hipernatremiei* a fost brutală şi sunt aproape absente când natremia este inferioară valorii de 160 mmol/l. Predomină semnele neurologice: iritabilitate, confuzie, stupoare, crize epileptice, comă. Uneori pot apărea semne de focalizare. Acestea sunt efecte ale hemoragiilor sau trombozelor intracerebrale şi pot lăsa sechele definitive după corecţia hipernatremiei. Uneori apare febra de origine centrală, iar atunci când se poate exprima, există senzaţia de sete intensă. Se notează de asemenea uscăciunea mucoaselor, în particular mucoasa jugală. În caz de cauză renală apare *sindromul poliuro-polidipsic*. Se notează pierderea în greutate, de obicei, moderată.

Semnele biologice se caracterizează prin osmolalitate plasmatică crescută (> 300 mOsm/kg apă), hipernatremie (Na^+ > 145 mmol/l).

Diagnosticul etiologic

Este necesară elucidarea a două aspecte etiologice:

a. hipernatremia şi
b. sindromul poliuro-polidipsic.

a. *Evaluarea hipernatremiei* se face prin examenul clinic (starea compartimentului extracelular) şi biologic (bilanţul apei şi al sodiului) prin natremie şi natriureză:
   - în caz de *deshidratare globală* intra- şi extracelulară (deficit de sodiu şi apă cu deficitul de apă mai pronunţat decât deficitul de sodiu), măsurarea natriurezei permite precizarea originii renale sau extrarenale a pierderii de Na. Pierderile sunt considerate extrarenale când Na urinar < 10 mmol/l şi apar după transpiraţii excesive, gastroenterite. Sursa pierderilor de apă şi sodiu este renală când Na din urină este > 50 mmol/l. Această situaţie o întâlnim în: alimentaţie parenterală condusă deficitar, sindrom de ridicare a obstacolului renal (litiază renală), coma hiperosmolară a diabeticului.
   - în caz de *deshidratare intracelulară izolată* (sector extracelular normal), trebuie analizat contextul clinic, pentru a aprecia dacă pierderile de apă sunt de origine renală sau extrarenală. Măsurarea diurezei este utilă diagnosticului. În caz de pierderi renale de apă, cauza poate fi diabetul insipid central sau diabet nefrogenic. Pierderile de apă pot fi la nivel pulmonar în caz de ventilaţie artificială, traheotomie.
   - în caz de *hiperhidratare extracelulară asociată cu deshidratare intracelulară* (exces de sodiu şi apă cu exces de sodiu superior celui de apă) trebuie căutată o cauză iatrogenă: aport excesiv de NaCl, manitol.

b. *Evaluarea sindromului poliuro-polidipsic* – afirmarea diagnosticului de diabet insipid impune probe specializate:
   - *testul de restricţie hidrică timp de 12-18 ore*: restricţia hidrică induce hiperosmolaritate care va stimula secreţia de ADH. Sunt urmăriţi parametrii clinici şi biologici: greutate, diureză, natremie, osmolaritate plasmatică şi urinară. Proba se întrerupe când osmolalitatea urinară atinge un platou sau când osmolalitatea plasmatică atinge 320 mOsm/kg, ceea ce corespunde unei stimulări maximale a ADH-ului endogen.
   - *injecţia de ddAVP (Minirin)*: în caz de *diabet insipid nefrogen complet*, osmolalitatea urinară nu se modifică pe durata probei. Dacă *tulburarea este parţială*, osmolalitatea urinară creşte mai puţin decât la subiectul normal, dar nu se modifică după injecţia de ADH endogen (Minirin). În caz de *diabet insipid central complet*, osmolalitatea urinară creşte doar după injecţia de ADH endogen, iar dacă diabetul insipid este parţial, osmolalitatea urinară creşte mai puţin decât la subiectul normal şi creşte mai mult după injecţia de ADH endogen.

Cauzele diabetului insipid central:

- traumatism hipofizar;
- postchirurgical: chirurgia adenoamelor hipofizare;
- ischemic;
- neoplazic: craniofaringiom, pinealom, metastaze;
- granulom hipofizar: sarcoidoză, histiocitoză;
- infecţioasă: encefalită, meningită;
- idiopatică.

Cauzele diabetului insipid nefrogenic:

- medicamentos: litium, demeclociclină, amfotericină B;
- insuficienţă renală: nefropatie interstiţială, amiloidoză, sindrom Sjögren, nefrocalcinoză;
- alterarea gradientului corticopapilar: sindromul ridicării obstacolului, tratamente diuretice;
- metabolic: hipercalcemie, hipokaliemie;
- ereditar: legat de cromozomul X.

16.2.4. *Tratamentul deshidratării intracelulare*

Tratamentul va fi *etiologic* (atunci când este posibil: oprirea unui medicament probabil incriminat, tratamentul diabetului zaharat; aceste măsuri au şi un caracter preventiv, mai ales la pacienţii care nu au acces liber la apă) şi *simptomatic*. În caz de *hipernatremie acută simptomatică* natremia poate fi scăzută prudent cu 1 mmol/l/h până la valoarea de 145 mmol/l (nu mai mult de 12 mmol/l pe zi pentru a nu induce edem cerebral). Dacă hipernatremia este veche, viteza de corecţie nu trebuie să depăşească 10 mmol/l pe zi pentru a nu induce edem cerebral şi convulsii.

Cantitatea de apă administrată se calculează după formula:

$$\text{deficitul de apă} = 60\% \times G \times [(\text{natremia}/140) - 1]$$

Apa poate fi administrată:

- apă pură pe cale orală sau pe sondă gastrică;
- soluţie glucozată 5% sau 2,5% pe cale intravenoasă;
- soluţie de NaCl hipoosmolară 4,5%.

Tratamentul va fi adaptat în funcţie de starea de conştienţă a pacientului şi de starea de hidratare a compartimentului extracelular. În caz de deshidratare globală cu colaps cardiovascular, trebuie corectată volemia, prin aport de soluţii macromoleculare (albumină, hidroxietil amidon) până la stabilizare hemodinamică şi apoi, soluţie salină hipotonică de 4,5% sau 9%. În caz de deshidratare intracelulară pură trebuie administrată apă pură pe cale orală. În hiperhidratarea extracelulară asociată (erori iatrogene) este indicată corectarea cauzei, diuretice şi apă pură.

În diabetul insipid central se recomandă tratamentul de substituţie cu desmopresină (Minirin), analog sintetic de vasopresină, administrat parenteral sau sub formă de spray nazal. În diabetul nefrogenic se va trata cauza atunci când este posibil (întreruperea unui medicament, tratamentul unei hipercalcemii, a unei hipokaliemii). Dacă tratamentul etiologic nu este posibil, se recomandă accesul liber la apă (pentru transformarea hipernatremiei în sindrom poliuro-polidipsic), regim desodat, uneori şi tratament diuretic. Se urmăreşte crearea unei contracţii volemice, care va antrena creşterea reabsorbţiei hidrosodate la nivelul tubului contort proximal, diminuând oferta de apă şi sare în segmentele distale şi poliuria.

16.3. Deshidratarea extracelulară

Deshidratarea extracelulară (DEC) este definită prin diminuarea volumului compartimentului extracelular (sub 20% din greutatea corporală), pe seama celor două sectoare: vascular şi interstiţial. Se produc pierderi izoosmotice de sodiu şi apă, iar bilanţul sodat este negativ. Dacă DEC este pură, osmolalitatea EC este normală (285 mOsm/kg) şi volumul sectorului intracelular este neschimbat (natremia este normală).

16.3.1. *Cauzele deshidratării extracelulare*

Pierderile izoosmotice de sodiu se pot produce la nivel:

1. extrarenal;
2. renal;
3. în al treilea spaţiu.

1. *Pierderile extrarenale* (natriureza adaptată < 20 mmol/24 h) pot fi:

- *digestive:* vărsături prelungite, diaree severă, aspiraţii digestive necompensate, fistule digestive, abuz de laxative;
- *cutanate*: transpiraţii importante (febră prelungită, exerciţiu fizic intens), exsudaţie cutanată (arsuri întinse, dermatoză buloasă difuză), anomalie calitativă a transpiraţiei (mucoviscidoză).

2. *Pierderile renale* (natriureză neadaptată > 20 mmol/24 h). Pot fi datorate următoarelor anomalii:

- *maladie renală intrinsecă*: nefropatie interstiţială cronică – polichistoză renală, nefronoftizie, pielonefrită cronică, IRC terminală cu ocazia unui regim desodat, sindromul ridicării obstacolului;
- *maladie extrarenală*: poliurie osmotică – diabet zaharat decompensat, perfuzie cu manitol, hipercalcemie, utilizarea diureticelor, insuficienţa suprarenală acută.

3. *Pierderi în al treilea sector*, fenomen observat în peritonite, pancreatite acute, ocluzii intestinale şi rabdomiolize traumatice.

16.3.2. *Fiziopatologie*

Pierderea de sodiu şi apă în cantitate izoosmotică antrenează o diminuare a volumului compartimentului extracelular fără modificări de osmolalitate şi deci fără modificări de volum intracelular. Osmolalitatea plasmatică şi natremia sunt normale.

16.3.3. *Diagnostic*

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe examenul clinic.

a. *Semne clinice*:

- *afectarea sectorului vascular*:
  - hipotensiune arterială ortostatică, apoi de decubit;
  - tahicardie compensatorie reflexă;
  - şoc hipovolemic când pierderile lichidiene sunt peste 30%;
  - aplatizarea venelor superficiale;
  - scăderea presiunii venoase centrale;
  - oligurie cu urini concentrate în caz de răspuns renal adaptat la hipovolemie (nu se observă decât când pierderea sodată este de origine extrarenală).
- *afectarea sectorului interstiţial*:
  - pierdere în greutate, în general moderată;
  - semnul pliului cutanat: acest semn este interpretat prin lipsă la copil şi la obezi şi prin exces la pacienţii vârstnici şi denutriţi a căror elasticitate este diminuată;
  - uscăciunea pielii în axile;
  - sete frecventă, dar mai puţin marcată comparativ cu deshidratările intracelulare.

b. *Semne biologice:*

Nu există un marker biologic care să aprecieze direct starea de depleţie a sectorului interstiţial. Semnele biologice dovedesc o contracţie a sectorului vascular (hemoconcentraţie):

- creşterea proteinelor (> 75g/l);
- creşterea hematocritului (> 50%) (exceptând situaţiile de hemoragie);
- hipoperfuzia renală, secundară hipovolemiei, conduce la apariţia unei insuficienţe renale funcţionale cu:
  - creşterea creatininei, ureei, uricemiei;
  - natriureză scăzută (UNa < 20 mmol/24 h) în caz de DEC de cauză extrarenală;
  - alcaloză metabolică „de contracţie".

c. *Diagnostic etiologic*

Se bazează pe analiza contextului, examenul clinic şi măsurarea natriurezei care permite de a stabili originea renală sau extrarenală a pierderilor sodate.

- pierderi sodate extrarenale:
  - oligurie (diureză sub 400 ml/24 h);
  - natriureză scăzută (UNa < 20 mmol/24 h);
  - urini concentrate:
    - raportul uree U/P > 10,
    - raportul creatinină U/P > 40,
    - osmolalitate urinară > 500 mOsm/kg;

- Pierderi sodate renale :
  - diureză normală sau crescută (diureză > 1.000 ml/24 h)
  - natriureză crescută (UNa > 20 mmol/24 h)
  - urini neconcentrate :
    - raport uree U/P < 10,
    - raport creatinină U/P < 20.

16.3.4. *Tratament*

Urmăreşte două obiective : corectarea cauzei şi tratamentul simptomatic.

În caz de hipovolemie severă cu colaps hemodinamic, utilizarea de soluţii macromoleculare de umplere (transfuzii în caz de hemoragie, hidroxietilamidon sau gelatine fluide) permit creşterea rapidă a volumului sectorului plasmatic. Utilizarea acestor soluţii nu corijează deficitul de sodiu. Este necesar un aport de sare după ameliorarea stării hemodinamice.

1. *Corecţia simptomatică* a deshidratării extracelulare se bazează pe aportul de NaCl :

- pe cale orală prin creşterea aportului de sare de masă sub formă de supe sărate completat cu aport de tablete de NaCl ;
- pe cale parenterală intravenoasă : aportul sodat trebuie să fie izotonic sub formă de soluţie salină 9 g/l NaCl. Utilizarea bicarbonatului de sodiu izotonic 14‰ este rezervată situaţiilor de acidoză asociată.

Cantitatea de sodiu de administrat poate fi estimată aproximativ prin pierderea în greutate (1 kg greutate este egal cu aproximativ 1 l soluţie salină 9 g/l). Viteza de administrare este variabilă, în general, 1-2 l în primele 6 ore, şi trebuie adaptată la funcţia miocardică şi strict supravegheaţi parametrii clinici (presiune arterială, puls, diureză, auscultaţie pulmonară). La aportul zilnic de 1,5 l se adaugă 300 cc pentru fiecare grad de temperatură peste 37 °C.

Deficitul EC poate fi apreciat prin formula :

Pierderea în G = 20% G actuală × [(Ht actual/0,45) -1]

2. *Tratament etiologic*

Se instituie imediat după tratamentul simptomatic. Este vorba de oprirea tratamentului diuretic, instituirea tratamentului cu mineralocorticoizi, a insulinoterapiei, tratament de încetinire a tranzitului, corecţia unei hipercalcemii.

3. *Tratamentul profilactic*

Se impune respectarea următoarelor reguli :

- utilizarea prudentă a diureticelor la pacienţii vârstnici ;
- menţinerea unui regim normosodat în caz de nefropatie interstiţială cronică şi în cursul insuficienţei suprarenale cronice, în absenţa insuficienţei cardiace.

16.4. Hiperhidratarea extracelulară

Se defineşte prin creşterea volumului compartimentului extracelular, în particular a sectorului interstiţial, care se traduce prin edeme generalizate. Se produce o retenţie izoosmotică de sodiu şi apă şi traduce un bilanţ sodat pozitiv.

16.4.1. *Cauzele hiperhidratării extracelulare*

1. Cele mai frecvente cauze sunt : insuficienţa cardiacă, ciroza ascitogenă, sindromul nefrotic ;
2. Anumite boli renale primitive : glomerulonefrite acute, insuficienţa renală acută şi cronică (diminuarea cantităţii de sodiu filtrate) când regimul alimentar este prea bogat în sare ;
3. Cauze diverse :
   - hipoproteinemii secundare denutriţiei sau enteropatiilor exsudative ;
   - vasodilataţie periferică excesivă : fistulă arterio-venoasă, maladia Paget, sarcina, tratamente vasodilatatoare.

16.4.2. *Fiziopatologie*

Mişcările de apă şi sodiu, de o parte şi de alta a peretelui capilar, se desfăşoară după *legea Starling*. În producerea edemelor generalizate pot interveni mai multe mecanisme :

1. Diminuarea presiunii oncotice intracapilare : în acest caz, volumul sectorului plasmatic este puţin sau deloc crescut. Este cazul hipoproteinemiilor severe secundare : unei insuficienţe de sinteză (insuficienţă hepatocelulară), de aport (caşexie) sau pierderii digestive sau renale. Trecerea apei şi sodiului spre sectorul interstiţial antrenează o hipovolemie eficace responsabilă de o reabsorbţie crescută de sodiu prin rinichi.
2. Creşterea presiunii hidrostatice intracapilare : în acest caz, cele două sectoare, interstiţial şi plasmatic, sunt crescute de volum. Această creştere poate fi explicată prin insuficienţă cardiacă sau o retenţie de sare de origine primitiv renală.
3. Mecanisme combinate : în caz de insuficienţă cardiacă congestivă, hipovolemia eficace indusă prin diminuarea volumului de ejecţie sistolică antrenează o retenţie renală de sodiu având drept scop majorarea volumului de ejecţie. În caz de ciroză, edemele sunt consecinţa unui obstacol venos postsinusoidal pe de o parte, şi o vasodilataţie splanhnică responsabilă de hipovolemia eficace pe de altă parte.

16.4.3. *Diagnostic*

Diagnosticul pozitiv este esenţialmente clinic.

Creşterea rapidă a volumului sectorului vascular poate avea consecinţe clinice potenţial grave (edem pulmonar acut – EPA). Creşterea volumului sectorului interstiţial se traduce prin formarea progresivă de edeme.

1. *Semnele de hiperhidratare EC comportă*:

a. edeme periferice generalizate, declive, albe, moi, indolore, cu semnul godeului. Aceste edeme pot interesa şi seroasele (revărsat pericardic, pleural, ascită) şi sectorul interstiţial pulmonar (EPA);
b. semne de umplere a sectorului vascular care asociază o creştere a presiunii arteriale şi un tablou de edem acut al plămânului;
c. câştig în greutate.

2. *Semnele biologice* sunt sărace, deoarece semnele de hemodiluţie (hematocrit scăzut, hipoproteinemie) sunt inconstante şi nici un semn biologic nu reflectă volumul sectorului interstiţial.

Diagnosticul etiologic este, în general, simplu. El se stabileşte pe baza analizei contextului şi datelor examenului clinic.

16.4.4. *Tratament*

Tratamentul simptomatic constă în inducerea unui bilanţ sodat negativ cu un regim alimentar desodat (< 2 g/24 h), cu eficacitate lentă, asociat cu o reducere moderată a aporturilor hidrice. Repausul la pat (diminuarea hiperaldosteronismului) poate fi util în caz de sindrom edematos important şi adesea este necesară utilizarea de diuretice cu acţiune rapidă. Se folosesc:

1. *Diuretice de ansă* (furosemid, bumetanid) acţionează la nivelul ramurei ascendente Henle inhibând cotransportul apical Na^+ K^+ $2Cl^-$. Acţiunea lor este rapidă (1-4 minute pe cale i.v., în jur de 30 de minute p.o.), durează 4-6 ore, mai prelungită în caz de insuficienţă renală şi este proporţională cu doza utilizată.

2. *Diuretice thiazidice* (hidroclorotiazida) care acţionează pe tubul contort distal inhibând cotransportul Na^+Cl^-. Ele sunt mai puţin eficace decât diureticele de ansă, dar au o durată de acţiune mai lungă.

3. *Diureticele „economisitoare de potasiu"*: *amiloridul*, inhibitor al canalului de sodiu apical al celulei principale, şi *antialdosteronicele* de tip spironolactonă pot fi utilizate în asociere cu diureticele precedente în caz de edeme rezistente.

Este necesară supravegherea clinică cu urmărirea scăderii în greutate. În caz de edeme refractare trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- posologia diureticului insuficientă;

- nerespectarea regimului hiposodat;
- forma galenică necorespunzătoare a diureticului (absenţa formei retard);
- absorbţie proastă a diureticului;
- durata de acţiune a diureticului prea scurtă.

Tratamentul factorilor fiziopatologici ai edemelor depinde de etiologia în cauză. În cazurile în care retenţia renală de sodiu este secundară, obiectivul este restabilirea unei volemii eficace normale: creşterea debitului cardiac în cursul insuficienţei cardiace congestive, sunt porto-cav în ascita ciroticilor, perfuzie de macromolecule (albumină) înaintea injecţiei de diuretice în cursul edemelor nefrotice rezistente. În insuficienţa cardiacă evoluată se poate recurge la hemodiafiltrare.

Bibliografie

- Chatoth D., Andreoli T., Disorders of extracellular volume. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed.). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg, 2003.
- Ciocâlteu Al., *Tratat de nefrologie*. Editura Naţional, Bucureşti, 2006.
- Reddy A., *Essentials of renal physiology*. East Hanover, College Book Publishers, 1999.
- Ursea N., *Tratat de nefrologie*, ediţia a II-a. Artprint, Bucureşti, 2006.

Capitolul 17

Hiponatremia

Maria Covic, Adrian Covic

Hiponatremia este o tulburare decelată frecvent în ionogramele plasmatice efectuate de rutină în practica spitalicească. Aceasta reflectă o perturbare în mecanismele homeostatice, caracterizată printr-un exces de apă totală în organism în raport cu sodiul total. Incidenţa hiponatremiei printre pacienţii spitalizaţi variază între 15 şi 22%.

17.1. Definiţie

Hiponatremia este definită printr-o concentraţie a sodiului plasmatic mai mică de 135 mEq/l ; tulburarea devine manifestă clinic la valori sub 130 mEq/l. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este cauzată de o insuficientă excreţie renală de apă, în prezenţa aportului continuu de apă. Hiponatremia cu hipoosmolalitate plasmatică < 280 mOsm/kg H_2O este asociată cu hiperhidratarea celulară, ca urmare a deplasării apei din sectorul extracelular spre celule. Dacă hiponatremia se dezvoltă rapid, apar simptome severe cauzate de edemul cerebral (letargie, comă, convulsii). Dacă instalarea se face lent, în câteva zile, pacientul poate fi asimptomatic. Un pacient cu hiponatremie severă simptomatică impune terapie de urgenţă, în timp ce pacientul asimptomatic poate fi tratat gradat.

Hiponatremia şi *hipoosmolalitatea* sunt obişnuit *sinonime*, exceptând următoarele situaţii :

- *hiperproteinemiile importante* (mielom, maladia Waldenström) sau marile *hiperlipidemii*.

Normal, volumul de apă plasmatică este de 93%, restul fiind ocupat de grăsimi şi proteine. În hiperproteinemii şi hiperlipidemii, apa plasmatică este redusă, lipidele şi proteinele ocupând o parte mai importantă din volumul plasmatic (1 ml/1 g proteine). Concentraţia de sodiu în apa plasmatică este nemodificată, dar este redusă, dacă este măsurată în volumul total de plasmă. Metodele actuale de deteminare a ionogramelor oferă informaţii reale datorită utilizării electrozilor specifici pentru sodiu.

- *hiponatremia izoosmotică* poate fi produsă prin adiţia în spaţiul extracelular a unui fluid izotonic, dar fără sodiu. Această situaţie se întâlneşte când se folosesc soluţii de spălare cu glicină sau sorbitol în timpul TUR-P (rezecţie transuretrală de prostată).

- *hiperglicemiile instalate brusc şi netratate sau după administrarea de manitol*. Creşterea osmolalităţii plasmatice indusă de glucoză (5,5 mOsm/1 g glucoză/l) sau manitol, scoate apa din celule, scăzând concentraţia sodiului plasmatic prin diluţie. Deficienţa relativă de insulină afectează permeabilitatea celulelor musculare la glucoză, astfel că, în diabetul zaharat necontrolat, glucoza se comportă ca un osmol eficace şi atrage apa din celulele musculare producând hiponatremie.

Prezenţa unei *hipoosmolalităţi semnificative* indică totdeauna un *exces de apă* faţă de solviţi în lichidul extracelular şi *un exces de apă totală* în organism faţă de cantitatea totală de solviţi. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este asociată cu osmolalitate plasmatică scăzută.

În producerea hiponatremiei sunt implicate trei mecanisme:

- secreţia persistentă de hormon antidiuretic (ADH);
- ingestia continuă, uneori importantă, de apă;
- formarea de urini hipertonice (U/P osmol = 1,5) sau aproape izotonice (U/P = 1): aceasta traduce o tulburare în diluţia urinii, rinichiul fiind incapabil să pozitiveze suficient clearance-ul apei libere.

17.2. Fiziopatologie

Hiponatremia cu hipoosmolalitate determină *hiperhidratarea celulară*. Cel mai vulnerabil organ este creierul. Când osmolalitatea extracelulară scade semnificativ, are loc o trecere rapidă, bruscă a apei spre compartimentul celular cu creşterea volumului intracelular producând edem tisular. Edemul intracranian creşte presiunea intracraniană (creierul este închis într-un spaţiu fix) ducând la sindroame neurologice (letargie, stupoare, comă, convulsii şi chiar moarte). Pentru a preveni aceste complicaţii apar fenomene adaptative de reglare volemică. Precoce, în primele 1-3 ore de instalare a hiponatremiei, volumul fluidului extracelular cerebral scade prin mişcarea acestuia în fluidul cerebrospinal, care este apoi şuntat în circulaţia sistemică. Ulterior, creierul se adaptează prin pierderea potasiului celular şi a solviţilor organici, care tind să scadă osmolalitatea intracelulară fără câştig substanţial de apă. Dacă hiponatremia persistă, se pierd alţi osmoliţi organici (fosfocreatinină, mioinozitol, acizi aminaţi – taurină, glutamină). Pierderea acestor solviţi duce la scăderea edemului cerebral. Pacienţii la care acest răspuns adaptativ este insuficient, sunt predispuşi la edem cerebral sever în condiţiile unei hiponatremii. Asemenea complicaţii apar mai frecvent la femei (mai ales postoperator) sau pacienţii cu vârste înaintate (după diuretice thiazidice).

În funcţie de debut, hiponatremia poate fi acută sau cronică. Hiponatremia acută se dezvoltă în mai puţin de 48 de ore şi poate cauza simptome moderate sau severe în funcţie de magnitudinea modificărilor sodiului. Hiponatremia cronică se dezvoltă într-un interval de peste 48 de ore, permiţând creierului să se adapteze la hipoosmolalitate. Ca urmare a acestei adaptări, manifestările clinice lipsesc sau sunt minore.

Semnele clinice ale hiperhidratării celulare :

- *digestive* : greaţă, vărsături, repulsie pentru apă (în caz de hiponatremie cu volum extracelular normal sau crescut) sau sete (în caz de deshidratare extracelulară asociată) ;
- *neuropsihice* : confuzie, fasciculaţii musculare, crampe, uneori delir, agitaţie, comă, sau convulsii generalizate mai importante în hiponatremia severă şi instalată rapid.

Pacienţii cu hiponatremie acută sunt simptomatici, în timp ce pacienţii cu hiponatremie cronică prezintă simptome minime sau sunt asimptomatici.

Stările hiponatremice pot fi cel mai bine evaluate prin aprecierea volumului fluidului extracelular. Hiponatremia poate evolua cu :

1. sodiu total scăzut (hipovolemie)
2. sodiu total crescut (hipervolemie)
3. sodiu normal (euvolemie)

1. *Hiponatremia cu hipovolemie* (sodiu total scăzut)

Reprezintă 20% dintre hiponatremiile diagnosticate în spital. Atât apa cât şi sodiul sunt scăzute, dar proporţional, s-a pierdut mai mult sodiu decât apă. Aceste pierderi pot fi :

a. *pierderi extrarenale de sodiu :*
   - pierderi gastrointestinale (diaree, vărsături, pancreatită, ocluzie intestinală) ;
   - pierderi cutanate (transpiraţii, arsuri) ;
   - hemoragii.

Cea mai obişnuită cauză asociată cu hiponatremia este reprezentată de pierderile digestive prin vărsături cu ingestie concomitentă de apă (apa poate fi absorbită foarte repede, chiar în prezenţa vărsăturilor). În depleţia de volum a fluidului extracelular, tubul proximal reţine corespunzător atât sodiul, cât şi apa, şi, ca urmare, concentraţia sodiului urinar este adesea scăzută (< 10 mEq/l). Volumul de urină poate fi scăzut (< 500 ml/24 h).

b. *pierderi renale de sodiu* :
   - diuretice ;
   - diureza osmotică (glucoză, uree, manitol) ;
   - insuficienţă mineralocorticoidă ;
   - nefrita care pierde sare.

Când rinichiul este sursa pierderilor care antrenează hipovolemia, concentraţia sodiului urinar este > 20 mEq/l.

În orice situaţii clinice asociate cu pierderi renale sau extrarenale de apă şi sodiu, când volumul intravascular scade suficient, se eliberează vasopresina. Dacă se asociază cu aport excesiv de apă, limitarea excreţiei renale de apă va fi urmată de retenţie de apă şi hiponatremie.

Folosirea diureticelor este una dintre cele mai obişnuite cauze de hiponatremie hipovolemică asociată cu sodiu urinar crescut. Unii pacienţi, în special cei care folosesc

diuretice thiazidice, pot dezvolta hiponatremie severă şi simptomatică. În plus, hipokaliemia asociată diureticelor poate creşte eliberarea de vasopresină, probabil prin modificarea sensibilităţii osmoreceptorilor. Hipokaliemia poate duce la intrarea sodiului în celule pentru menţinerea echilibrului osmotic. Diureticele thiazidice afectează excreţia renală de apă prin blocarea abilităţii rinichiului de a produce o urină diluată. Hiponatremia poate fi severă dacă aportul de solviţi este mic sau aportul de apă este mare. *Diureticele thiazidice sunt contraindicate la toţi pacienţii cu hiponatremie, inclusiv la cei cu stări edematoase.*

Unele *boli renale intrinseci* pot cauza „nefrită" care pierde sare, prin afectarea în principal a interstiţiului renal: nefrita interstiţială, boala chistică medulară şi parţial obstrucţia tractului urinar. Boala polichistică renală, şi mai rar glomerulonefritele, pot duce la pierdere de sare. Majoritatea acestor pacienţi prezintă o insuficienţă renală moderată spre severă.

2. *Hiponatremia euvolemică* reprezintă formă cea mai obişnuită (35%) dintre hiponatremiile întâlnite la pacienţi spitalizaţi şi rezultă din:

- excreţia renală insuficientă de apă;
- în prezenţa aportului continuu de apă.

Incapacitatea de excreţie a apei libere (cauza cea mai comună a hiponatremiei), poate să apară în următoarele condiţii:

- sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH);
- diuretice;
- hipotiroidism;
- deficienţa în glucocorticoizi;
- droguri;
- stări emoţionale, durere;
- insuficienţa respiratorie;
- respiraţie în presiune pozitivă;
- polidipsie primară.

Sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH)

Acest sindrom apare în condiţiile în care, în ciuda diminuării concentraţiei serice a sodiului, secreţia de ADH persistă şi continuă aportul de apă; aceasta va fi reţinută şi natremia va scădea.

Mecanismele SIADH:

- creştere anormală în producţia hipotalamică de ADH;
- producţie ectopică de ADH tumoral;
- efect ADH-like asupra tubului colector, a unor substanţe exogene (medicamente);
- potenţarea de către unele droguri a efectului tubular renal a ADH.

SIADH se poate întâlni în situaţii variate:

a. boli ale SNC:

diuretice thiazidice, pot dezvolta hiponatremie severă şi simptomatică. În plus, hipokaliemia asociată diureticelor poate creşte eliberarea de vasopresină, probabil prin modificarea sensibilităţii osmoreceptorilor. Hipokaliemia poate duce la intrarea sodiului în celule pentru menţinerea echilibrului osmotic. Diureticele thiazidice afectează excreţia renală de apă prin blocarea abilităţii rinichiului de a produce o urină diluată. Hiponatremia poate fi severă dacă aportul de solviţi este mic sau aportul de apă este mare. *Diureticele thiazidice sunt contraindicate la toţi pacienţii cu hiponatremie, inclusiv la cei cu stări edematoase.*

Unele *boli renale intrinseci* pot cauza „nefrită" care pierde sare, prin afectarea în principal a interstiţiului renal: nefrita interstiţială, boala chistică medulară şi parţial obstrucţia tractului urinar. Boala polichistică renală, şi mai rar glomerulonefritele, pot duce la pierdere de sare. Majoritatea acestor pacienţi prezintă o insuficienţă renală moderată spre severă.

2. *Hiponatremia euvolemică* reprezintă formă cea mai obişnuită (35%) dintre hiponatremiile întâlnite la pacienţi spitalizaţi şi rezultă din:

- excreţia renală insuficientă de apă;
- în prezenţa aportului continuu de apă.

Incapacitatea de excreţie a apei libere (cauza cea mai comună a hiponatremiei), poate să apară în următoarele condiţii:

- sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH);
- diuretice;
- hipotiroidism;
- deficienţa în glucocorticoizi;
- droguri;
- stări emoţionale, durere;
- insuficienţa respiratorie;
- respiraţie în presiune pozitivă;
- polidipsie primară.

Sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH)

Acest sindrom apare în condiţiile în care, în ciuda diminuării concentraţiei serice a sodiului, secreţia de ADH persistă şi continuă aportul de apă; aceasta va fi reţinută şi natremia va scădea.

Mecanismele SIADH:

- creştere anormală în producţia hipotalamică de ADH;
- producţie ectopică de ADH tumoral;
- efect ADH-like asupra tubului colector, a unor substanţe exogene (medicamente);
- potenţarea de către unele droguri a efectului tubular renal a ADH.

SIADH se poate întâlni în situaţii variate:

a. boli ale SNC:

- abcese cerebrale, tumori cerebrale, meningite,
- hemoragii subarahnoidiene, hematoame subdurale,
- atacuri cerebrale, traumatisme cerebrale;

b. boli pulmonare:
- pneumonie bacteriană,
- insuficienţă respiratorie acută,
- TBC pulmonară;

c. neoplazii:
- carcinom pulmonar cu celule mici,
- carcinom pancreatic,
- carcinom duodenal;

d. greaţă;

e. status postoperator;

f. droguri: amitriptilină, carbamazepină, clorpropamidă, clofibrat, ciclofosfamidă, vincristină, haloperidol, narcotice, nicotină, tioridazină.

Criteriile de diagnostic ale SIADH:

- hiponatremie hipotonică;
- osmolalitate urinară peste 100 mOsm/kg;
- absenţa depleţiei volumului extracelular;
- tiroidă normală, funcţie adrenală normală;
- funcţie cardiacă, hepatică şi renală normale;
- echilibrul acido-bazic normal;
- semne biologice cu valoare diagnostică:
  - scăderea marcată a uricemiei (< 140 µmoli/l),
  - scăderea ureei sangvine (< 2 µmoli),
  - aceste modificări sunt provocate de diminuarea reabsorbţiei tubulare a acestor substanţe,
  - debitul filtrării glomerulare (DFG) este normal sau uşor crescut.

O situaţie particulară a SIADH este eliberarea ADH în condiţiile în care este coborât pragul de sensibilitate a osmostatului (*resetarea osmostatului*). Pragul osmostatic este nivelul de la care se întrerupe orice secreţie de ADH. Aceşti pacienţi sunt asimptomatici şi nu necesită terapie specifică, ci doar terapia bolii de fond. Concentraţia sodiului plasmatic rămâne stabilă între 125 şi 135 mEq/l. În contrast cu clasicul SIADH, aceşti pacienţi sunt capabili de a dilua normal urina ca răspuns la încărcarea cu apă şi a o concentra, ca urmare a deshidratării. Sindromul se întâlneşte în malnutriţie, TBC, alcoolism.

Anomalii endocrine: hipotiroidism sau insuficienţă adrenală – pot limita diluţia urinară printr-un mecanism vasopresin-independent; ambele situaţii trebuie luate în discuţie în cazurile de hiponatremii nediagnosticate, deoarece ele reprezintă cauze reversibile de hiponatremie. Aceste două afecţiuni provoacă o diminuare a debitului cardiac care induce secreţia de ADH. Scăderea debitului cardiac se însoţeşte de o scădere a DFG care participă de asemenea la balanţa hidrică pozitivă. De asemenea, eliberarea gonadotrofinei corionice umane în timpul sarcinii poate fi responsabilă de resetarea la un nivel mai jos a osmostatului, ducând la scăderea concentraţiei sodiului plasmatic cu aproximativ 5 mEq/l.

Alte cauze de hiponatremie hipoosmolară sunt situaţiile în care hiponatremia poate apărea în ciuda supresiei eliberării de ADH şi anume:

Polidipsia primară este o tulburare în care există o stimulare primară a setei. Se observă la anxioşi, la femeile de vârstă medie şi la pacienţii care consumă droguri antipsihotice (produc uscăciunea gurii cu consum crescut de apă). Polidipsia poate apărea şi în leziuni hipotalamice (şi leziuni infiltrative de tipul sarcoidozei) care afectează direct centrul setei. Concentraţia sodiului plasmatic este normală sau uşor scăzută în polidipsia primară, deoarece excesul de apă este eliminat. În rare cazuri, aportul de apă depăşeşte 10-15 l/zi şi poate apărea hiponatremia, chiar dacă urina eliminată este maximal diluată.

Scăderea marcată a aportului de solviţi combinat cu aport crescut de apă (*dieta cu pâine şi ceai şi consumul excesiv de bere*). Pacienţii vârstnici prezintă o abilitate diminuată în excreţia excesului de apă şi pot dezvolta hiponatremie la o dietă cu o cantitate redusă de solviţi (aport redus de proteine şi NaCl). Diagnosticul poate fi făcut prin anamneză corectă privind conţinutul dietei şi măsurarea excreţiei osmolale în urina din 24 h, care este redusă în aceste cazuri. Excreţia osmolală normală în urina din 24 h este de aproximativ 600-900 mOsm/24 h. Hiponatremia se corectează dacă cantitatea de solviţi din dietă este crescută prin creşterea proteinelor şi a NaCl şi prin scăderea aportului de apă.

Hiponatremia care apare la pacienţii mari băutori de bere este o problemă similară: aport mare de lichid, cu o cantitate mică de solviţi; berea conţine carbohidraţi, dar aceştia nu reprezintă o încărcătură de solviţi pentru rinichi, deoarece ei sunt în final metabolizaţi în CO_2 şi apă.

3. *Hiponatremia hipervolemică* (sodiu total crescut)

Reprezintă aproximativ 20% dintre pacienţii hiponatremici spitalizaţi. Se întâlneşte în următoarele situaţii:

- insuficienţa cardiacă congestivă;
- ciroza hepatică;
- sindromul nefrotic.

În hiponatremia hipervolemică sunt crescute sodiul total şi apa în organism. Edemul este prezent constant. *Elementul comun este scăderea volumului intravascular „eficace"* care stimulează eliberarea de vasopresină, ducând la retenţia de apă, în ciuda creşterii globale de sodiu şi apă. Ca şi în alte cauze de hiponatremie cu hipotonicitate, excreţia insuficientă de apă la nivel renal, acompaniată de aport continuu de apă este motiv de hiponatremie. Edemele rezultă dintr-un defect de excreţie a sodiului. Pacienţii hiponatremici cu stări edematoase au o retenţie renală anormală atât pentru sodiu (producând supraîncărcare volemică extracelulară şi edeme), cât şi pentru apă (producând hiponatremie). În stările edematoase, concentraţia sodiului urinar este frecvent scăzută (< 10 mEq/l), deoarece rinichiul reţine anormal sodiul.

Insuficienţa renală cronică avansată sau insuficienţa renală acută pot conduce la hiponatremie hipervolemică. Pentru ca rinichiul să excrete excesul de apă prin producerea unui volum mare de urină diluată este necesară o rată de filtrare glomerulară adecvată. În cazul în care cantitatea de apă nu poate fi filtrată, atunci aceasta nu poate fi excretată. În general, trebuie să se producă o reducere marcată în rata de filtrare glomerulară, în jur de

20% din normal, pentru a produce o problemă serioasă în economia apei. Dacă este totuşi un aport mare de apă, atunci o afectare renală mai mică este suficientă pentru a produce hiponatremie.

17.3. Diagnosticul hiponatremiei

Nivelul hiponatremiei care poate cauza semne sau simptome variază cu rata de declin a concentraţiei Na^+ plasmatic şi cu vârsta pacientului. În general, pacienţii adulţi tineri par să tolereze mai bine un anumit nivel de hiponatremie, decât pacienţii vârstnici. *Dezvoltarea acută a hiponatremiei* (în câteva ore) la un *pacient tânăr*, asimptomatic anterior, poate cauza semne şi simptome severe din partea SNC ca: depresie senzorială, convulsii sau moarte, chiar la concentraţii ale Na^+ plasmatic cuprinse între 125 şi 130 mEq/l. Aceasta deoarece capacitatea celulelor creierului de a interveni prin mecanisme de adaptare care să elimine particulele osmotic active, diminuând astfel edemul cerebral care însoţeşte hiponatremia, cere un timp mai lung de la instalarea hiponatremiei. Pe de altă parte, acest mecanism protectiv contra edemului cerebral devine eficient în cazul unei hiponatremii care se dezvoltă în zile sau săptămâni, astfel că o persoană vârstnică se poate prezenta fără manifestări patente, chiar atunci când Na^+ plasmatic este sub 110 mEq/l.

1. *Istoricul bolii* cercetează eventualele *cauze ale unei depleţii de volum extracelular* (în special vărsături recente) sau date privind diagnosticul de insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic, ingestia de thiazidice sau orice alte condiţii sau medicamente incriminate în producerea hiponatremiei. Pentru pacienţii vârstnici sunt importante informaţiile privind *conţinutul dietei în proteine şi NaCl*. Dacă hiponatremia se dezvoltă în spital trebuie revăzute *perfuziile intravenoase*: lichidele hipotonice (soluţie salină 0,45%, soluţie Dextroză 5% cu soluţie salină 0,45%) care sunt administrate pentru tratamentul depleţiei de volum extracelular, în postoperator sau la pacienţi care au un factor de risc pentru hiponatremie. Fluidele hipotonice trebuie oprite imediat.

Hiponatremia la vârstnici

Este tulburarea electrolitică cea mai frecventă la pacienţii vârstnici (peste 1/4 dintre pacienţii vârstnici spitalizaţi). Mecanismele ce pot fi implicate sunt: capacitatea scăzută de excreţie a apei, intoxicaţia cu apă în condiţiile terapiei cu diuretice, secreţia crescută de ADH. Incidenţa hiponatremiei la *vârstnicii trataţi cu diuretice* este mai mare la femei. La această anomalie contribuie: depleţia de volum, depleţia de potasiu, inhibiţia abilităţii de diluţie a urinii. Comparativ cu tinerii trataţi cu diuretice, vârstnicii au o susceptibilitate mai mare pentru hiponatremie, posibil legată de producţia scăzută de prostaglandine. De menţionat că drogurile *diuretice şi AINS pot avea un efect aditiv* în apariţia hiponatremiei la vârstnici. *Hiponatremia hipervolemică* este întâlnită de asemenea la vârstnici, insuficienţa cardiacă fiind cauza obişnuită a acestei tulburări. *Hiponatremia euvolemică* poate fi decelată la pacienţii vârstnici, care pot prezenta valori crescute ale ADH în plasmă, în absenţa stimulilor recunoscuţi pentru secreţia de ADH. Prezenţa nivelului crescut de

ADH, împreună cu inabilitatea de excreţie a apei libere, explică susceptibilitatea acestor pacienţi în numeroase situaţii, în particular postoperator, în prezenţa administrării de narcotice şi a unor cantităţi mari de lichide hipotonice intravenos. Medicaţia antidepresivă creşte riscul de hiponatremie.

CSW (cerebral salt waisting) este un sindrom caracterizat prin pierdere de sodiu asociat cu o leziune intracraniană şi care poate duce la hiponatremie. Este important de a face diagnosticul diferenţial cu SIADH cu care are multe elemente comune. În SIADH întâlnim hiponatremie cu euvolemie, în condiţiile unei funcţii renale, adrenale, tiroidiene, cardiace şi hepatice normale, iar tratamentul constă în restricţie de fluide. CWS se caracterizează prin natriureză şi hipovolemie care poate antrena insuficienţă renală funcţională. În aceste condiţii, tratamentul constă în umplere volemică cu soluţie salină. Restricţia de fluide ar avea în acest caz un efect dezastruos.

2. *Examenul fizic.* Hiponatremia poate fi asociată cu o multitudine de patologii subiacente şi poate evolua în prezenţa unui status hipovolemic, normovolemic sau hipervolemic. De aceea se cercetează atent semnele de depleţie de volum ale fluidului extracelular (pliu cutanat persistent, mucoase uscate, hipotensiune ortostatică) sau supraîncărcare de volum (distensia venelor jugulare, raluri pulmonare, lichid pleural, ascită, zgomot de galop, edeme pretibiale). Aprecierea clinică a volumului fluidelor extracelulare este relativ uşoară la pacientul edematos. Aprecierea clinică este mai dificilă pentru a face distincţia dintre volumul extracelular normal şi depleţia moderată a volumului extracelular. Uneori, în ciuda examenului clinic atent, nu este clar dacă pacientul are depleţie moderată de volum sau SIADH. În acest caz administrarea de soluţie salină 0,9% cu monitorizare atentă a concentraţiei de sodiu şi a status-ului volemic poate fi utilă diagnosticului. În depleţia de volum, concentraţia de sodiu se va corecta rapid. În SIADH, concentraţia de sodiu nu se schimbă.

Trebuie evaluată eventualitatea unei insuficienţe adrenale sau a unui hipotiroidism care impun corectare hormonală adecvată.

3. *Date de laborator.* Osmolalitatea serică măsurată scăzută permite excluderea pseudohiponatremiei sau hiponatremia cu creşterea tonicităţii. Osmolalitatea urinară poate da indicaţie privind severitatea deficienţei în diluţia urinară. De exemplu, un pacient cu o osmolalitate urinară de 200 mOsm/l are o deficienţă mai mică de diluţie a urinii decât un pacient cu o osmolalitate urinară de 600 mOsm/l. Concentraţia sodiului urinar este de asemenea utilă diagnosticului. Sodiul urinar scăzut (< 20mEq/l) sugerează o reabsorbţie proximală crescută de sodiu secundară depleţiei de volum extracelular, insuficienţei cardiace congestive, sindromului nefrotic sau cirozei hepatice.

17.4. Tratament

Tratamentul hiponatremiei se va conduce ţinând cont de :

1. status-ul volemic al pacientului ;
2. gradul hiponatremiei ;

3. severitatea simptomelor;
4. durata instalării hipoosmolalității.

Obiectivele tratamentului hiponatremiei:

- corectarea atentă a concentrației sodiului seric față de normal;
- corectarea oricărei perturbări în volumul fluidelor extracelulare;
- decelarea și tratarea cauzei care a dus la excreția renală deficitară de apă.

Cantitatea de apă în exces este estimată după formula:

$$Apa\ în\ exces = 60\%\ G \times [(Natremia/140) - 1]$$

Excesul de apă liberă poate fi cuantificat *mai precis* utilizând conceptul de *clearance al apei libere* (Chen și col., 2007). În principiu, CAL este echivalent cu volumul de apă din urină (pe o perioadă de timp) care depășește volumul virtual care ar fi necesar pentru eliminarea solviților într-o manieră izoosmolară. Iată o exemplificare de calculare a CAL: pacientul strânge pe o perioadă de 24 de ore 4 litri de urină cu o concentrație a solviților de 70 mOsm/l. Osmolaritatea serică măsurată concomitent este de 280 mOsm/l (echivalent al 280 mOsm/kg H_2O) – de 4 ori mai mare decât cea a urinii. Dacă solviții urinari (total 70 mOsm/l × 4) ar fi dizolvați doar într-un sfert din volumul actual de urină, atunci osmolaritatea urinară serică ar fi egală cu cea urinară. Restul de 3 litri ar fi reprezentați de apa pură. Ca urmare, CAL este reprezentat de volumul actual de urină (4 l) minus „volumul de urină izoosmolar" = 3 litri. Mai precis, deoarece clearance-ul este un parametru exprimat pe unitate de timp, CAL = 3 l/24 de ore.

$$CAL = \text{volumul urinar actual (V)} - \text{volumul urinar izoosmolar } (V_{iso}).$$

Generalizând acest exemplu, se poate calcula volumul virtual de urină izoosmolară prin determinarea gradului de diluție sau concentrație a urinii în comparație cu serul:

$$V_{iso} = V \times (U_{osm}/S_{osm})$$

unde U_{osm} = osmolaritatea urinară și S_{osm} = osmolaritatea plasmatică.

După calcularea volumului de urină izoosmolar (1 litru în exemplul nostru), diferența față de volumul urinar total ar trebui să fie compusă din apa lipsită de osmoli, cuantificată în următoarea ecuație:

$$CAL = V - V_{iso} = V - V \times (U_{osm}/S_{osm}) = V \times (1 - U_{osm}/S_{osm})$$

În fine, ecuația trebuie raportată la timpul de colectare:

$$CAL = V - V_{iso} = V - V \times (U_{osm}/S_{osm}) = V \times (1 - U_{osm}/S_{osm})/\textit{timp de colectare}$$

Ecuația de determinare a CAL poate fi reformulată ținând cont de tonicitate: U_{osm}/S_{osm} devine

$$(U_{Na} + U_K)/S_{Na}$$

unde U_{Na} și U_K reprezintă concentrațiile urinare de sodiu și potasiu, iar S_{Na} = concentrația serică a sodiului (concentrația serică a K este, de regulă, ignorată, contribuția sa la tonicitatea serică fiind insignifiantă).

Ca urmare, ecuația devine:

$$CAL = V \times [1 - (U_{Na} + U_K)/S_{Na}]/\text{timp}$$

Prescrierea restricţiei hidrice poate fi efectuată mai simplu utilizând raportul electroliţi urinari/electroliţi plasmatici = $(U_{Na} + U_K)/S_{Na}$:

Raport ≤ 0,5 [Clearance al apei rezonabil] – aport hidric 1.000 ml/zi)

Raport 0,5 – 0,5-1,0 [Clearance al apei limitat] – aport hidric 500 ml/zi)

Raport ≥ 1,0 [Clearance al apei negativ] – aport hidric 0 ml/zi)

Hiponatremia simptomatică, acută, severă, este o urgenţă medicală, impunând intervenţie terapeutică rapidă (de preferinţă utilizând formula de mai sus; valorile net negative impun un tratament agresiv, de exemplu cu antagonişti de vasopresină; odată ce CAL devine pozitivă, hiponatremia se va ameliora net, sub influenţa efectului aquaretic al antagonistului de vasopresină). *Rapiditatea dezvoltării hiponatremiei este mai importantă decât valoarea actuală a concentraţiei de sodiu.*

a. *Pacienţii hipovolemici* vor primi soluţii saline izotonice pentru înlocuirea volumului intravascular, corectând astfel cauza eliberării de vasopresină. Atât hiponatremia, cât şi depleţia de volum, răspund la înlocuirea volemică cu soluţie salină izotonică cu normalizarea concentraţiei de sodiu şi restaurarea volumului fluidului extracelular. Corecţia excesivă, rapidă poate duce la *sindromul de demielinizare osmotică.*

Tratamentul hiponatremiei secundare diureticelor thiazidice constă în oprirea diureticelor şi liberalizarea aportului de sodiu. Depleţia de potasiu, prezentă frecvent, trebuie corectată. Diureticele thiazidice nu ar mai trebui reluate, deoarece aceşti pacienţi riscă repetarea episoadelor de hiponatremie periculoase.

b. *Pacienţii hipervolemici* au indicaţie de restricţie de apă (300-400 ml/zi), alături de tratamentul afecţiunii de fond (ciroza hepatică, insuficienţa cardiacă). La aceasta se adaugă restricţia sodată şi diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid, administrate i.v.) pentru îndepărtarea edemelor. Demeclociclina (derivat de tetraciclină) poate creşte excreţia de apă liberă prin antagonizarea parţială a acţiunii ADH. *Epuraţia extrarenală* este uneori necesară în caz de hiponatremie cu edeme şi insuficienţă renală importantă. *Diureticele thiazidice sunt contraindicate la toţi pacienţii cu hiponatremie, chiar şi la cei cu stări edematoase. Thiazidicele reduc capacitatea rinichiului de a produce o urină diluată şi pot înrăutăţi hiponatremia.*

Este *important de subliniat* că, în absenţa hiponatremiei, nu este indicaţie pentru restricţie de apă. Dacă este prezent doar edemul (supraîncărcare sodică a fluidului extracelular) se recomandă doar restricţie de sodiu. Dacă este hiponatremie şi edem, se restricţionează atât apa cât şi sodiul.

c. *Pacienţii euvolemici* ridică cele mai dificile probleme de tratament. Corecţia uneori prea rapidă şi exagerată poate induce tulburări neurologice grave.

Pacienţii cu natremia peste 120 mEq/l nu prezintă risc de convulsii, care apar obişnuit sub această valoare. Majoritatea sunt *pacienţi în postoperator*, trataţi cu fluide hipotonice, *vârstnici trataţi cu diuretice* sau *subiecţi cu polidipsie psihogenă*. Mortalitatea prin evenimente neurologice rămâne mare.

Pacienţii cu hiponatremie acută pot tolera mai bine creşterea Na seric decât pacienţii cu hiponatremie cronică. Pacienţii cu hiponatremie cronică (peste 48 de ore) pot dezvolta un sindrom de mielinoliză pontină şi extrapontină în cazul unei corecţii rapide a hiponatremiei.

Dezvoltarea mielinolizei (distrucţie neinflamatorie a tecii de mielină) se asociază atât cu rata de corecţie rapidă excesivă (peste 2 mEq/l/h), dar şi cu rata absolută de creştere a concentraţiei de sodiu (mai mare de 20 mEq/l în 24 h). Creşterea rapidă a concentraţiei sodiului plasmatic duce la scoaterea apei din celulele creierului care va antrena diminuarea volumului cerebral sub cel normal, deoarece creierul nu poate să reacumuleze rapid osmoliţii care au fost pierduţi. Mielinoliza este observată la 25% dintre pacienţii sever hiponatremici după corecţia hiponatremiei.

Sindromul de demielinizare osmotică se poate dezvolta gradat într-un interval de una până la mai multe zile, după corecţia concentraţiei de sodiu. Simptomele care apar includ fluctuaţii în starea mentală, convulsii, tulburări de deglutiţie, pierderea vederii şi, în cazuri severe, tetraplegia. Frecvent, simptomele sunt ireversibile sau parţial reversibile.

În cazul SIADH, este indicată restricţia de apă (aport total de 300-400 ml/zi) până la identificarea cauzei şi începerea tratamentului specific. Se urmăreşte îndepărtarea oricărei medicaţii care ar putea să interfere cu abilitatea rinichiului de excreţie a apei. În formele simptomatice cu afectare severă a excreţiei de apă se impune aport crescut de solviţi (NaCl tablete, sau uree 30 g/zi) sau agenţi care contracarează acţiunea ADH: demeclociclina (inhibitor farmacologic de ADH).

Aquareticele sau antagoniştii receptorilor de vasopresină sunt o nouă clasă terapeutică în tratamentul hiponatremiei euvolemice şi hipervolemice. Aceste droguri blochează legătura arginin vasopresinei la receptorul V2 de pe membrana bazolaterală a celulelor principale din tubul colector. S-a conturat o clasă de medicamente numită „vaptani". Efectul direct al „vaptanilor" constă în creşterea diurezei apoase, avantaj evident faţă de diuretice care pot creşte modest excreţia apei libere. Diureticele pot scădea la potasiu seric, osmolalitatea plasmatică, fluxul sanguin renal şi rata de filtrare flomerulară. Mai mult diureticele pot precipita hipotensiune ortostatică, activarea neurohormonală, norepinefrinei, reninei şi creşte nivelul ureei şi creatininei serice.

De menţionat că literatura de specialitate nu oferă ghiduri sau un consens privind terapia optimă a hiponatremiei. Opţiunile terapeutice au o eficacitate limitată, şi uneori nu sunt bine tolerate (vezi tabelul 1).

Tabelul 1. *Avantajele şi dezavantajele tratamentului convenţional în hiponatremie*

Tratament	Avantaje	Dezavantaje
Restricţie de fluide	Eficient, ieftin	Non-complianţa pacienţilor
Demeclociclina	Eficient	Retenţie azotată reversibilă, nefrotoxicitate, poliurie
Diuretice de ansă + aport de sare	Eficient la unii pacienţi	Dezechilibrul între acţiunea diureticului şi ingestia de sare poate duce la depleţie sau la supraîncărcare de volum
Uree	Eficient	Intoleranţă digestivă, la doze mari, azotemie
Soluţie salină hipertonică ± administrare de diuretice de ansă	Corectează concentraţia de sodiu seric	Rata de corecţie este variabilă şi controlul dificil; corecţia rapidă şi excesivă se asociază cu mielinoliză

Hiponatremia acută simptomatică

Pacienţii cu hiponatremie severă, simptomatică (stupoare, comă, convulsii), necesită *monitorizarea în unitatea de urgenţă*. Restricţia de apă, deşi nu este suficientă pentru corectarea hiponatremiei şi ameliorarea simptomelor edemului cerebral, va preveni totuşi înrăutăţirea hiponatremiei. În general, indicaţiile de urgenţă pentru folosirea soluţiei saline hipertonice sunt simptomele de afectare a SNC (depresia severă a status-ului mental, convulsii, sau alte dovezi de presiune intracraniană crescută).

Corecţia rapidă este indicată în hiponatremiile acute, apărute într-un interval sub 48 de ore, până când se liniştesc convulsiile. Tratamentul trebuie să fie prompt, deoarece riscul edemului cerebral acut depăşeşte riscul demielinizării. Obiectivul este de a creşte Na^+ seric cu 2 mmol/l pe oră până dispar fenomenele. Corecţia completă nu este necesară. Trebuie evitată o creştere mai mare de 20 mEq/l în 24 h. Creşterea sodiului prin terapia i.v. se face prin administrarea de sodiu în soluţii mai concentrate decât fluidele din organism. La pacienţii cu hiponatremie diluţională, soluţia izotonică este hipertonică comparativ cu fluidele organismului, dar se recomandă soluţie salină de 3% deoarece eliberează mai mult sodiu pe unitatea de volum de fluid.

Se poate exprima:

Cantitatea de Na (mmol/l) eliberată pe unitate de vol =

[(Na infuzat – Na seric) × vol infuzat]/apa totală + volumul infuzat

Se porneşte de la consideraţiile că Na este distribuit în toată apa din organism şi că nu se pierde şi nu se câştigă nici Na, nici apă decât ceea ce este perfuzat.

Exemplu: pacient de 70 kg, *Natremia = 110 mmol/l*

Apa totală = 0,6 × 70 = 42 l

După această formulă:

1 l de soluţie isotonică (154 mmol/l) va creşte Na cu puţin *peste 1* mmol/l:

(154 – 110) × 1 /(42 + 1),

1 l de soluţie salină de 3% (513 mmol/l) va creşte Na cu *peste 9* mmol/l:

(513 – 110) × 1/(42 + 1)

Această formulă este orientativă, volumul de distribuţie în care sodiul administrat se repartizează este mai mic decât apa totală, depinzând de rata schimburilor solviţilor intracelulari. Nu s-au luat în calcul sodiul şi apa pierdută prin urină în timpul tratamentului. De aceea, Na seric trebuie verificat frecvent în timpul tratamentului.

În hiponatremia acută, tratamentul iniţial ar trebui să fie făcut cu soluţie salină 3% administrat 1-2 ml/kg/h pentru a creşte Na seric cu aproximativ 1-2 mmol/l/h, în primele 2-3 ore, urmat apoi de o corecţie mai lentă (de exemplu, creşterea cu 0,5 mmol/l/h) având ca obiectiv o creştere a Na seric care să nu depăşească 10-15 mmol/l/24 h. O rată mai lentă de corecţie în 24 de ore ar trebui indicată pentru

pacienţii cu risc de mielinoliză (pacienţi cu hipokaliemie, malnutriţie, alcoolism, boală hepatică sau arsuri). Atât răspunsul pacientului la corecţia Na seric, cât şi riscul de dezvoltare a mielinolizei este dependent în parte de ritmul în care hiponatremia s-a dezvoltat.

Soluţia hipertonică (NaCl 3%) este perfuzată într-un ritm de 1-2 ml/kg corp/h; diureticele de ansă (furosemidul) cresc excreţia apei libere şi grăbesc revenirea la normal a Na seric. Dacă sunt prezente fenomene neurologice severe (convulsii, obnubilare, comă), NaCl 3% poate fi infuzată cu un ritm de 4-6 ml/kg corp/h cu monitorizarea electroliţilor serici.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau ciroză hepatică, creşterea sodiului trebuie condusă cu atenţie; poate precipita edemul pulmonar acut, de aceea se va asocia cu un diuretic de ansă. Pacienţii cu ciroză hepatică sunt în mod particular susceptibili la complicaţii neurologice când se foloseşte soluţie salină pentru creşterea sodemiei.

Corecţia rapidă a hiponatremiei se impune în anumite circumstanţe:

- la pacientul depletizat (după diuretice sau pierderi gastrointestinale) prin administrarea de soluţie izotonică. Soluţia salină va creşte la început concentraţia sodiului plasmatic, deoarece este moderat hipertonică faţă de plasmă. Refacerea concomitentă a normovolemiei va îndepărta stimulul hipovolemic pentru eliberarea de ADH, permiţând astfel excreţia rapidă a excesului de apă într-o urină maximal diluată. Este indicată monitorizarea atentă a sodiului plasmatic la aceşti pacienţi.
- la pacienţii cu IRC hemodializaţi, cu un dializat cu o concentraţie mai mare de sodiu: de exemplu, o concentraţie de sodiu în dializat de 145 mEq/l poate creşte sodiul plasmatic de la 110 la 130 mEq/l în patru ore. Aceşti pacienţi pot fi parţial protejaţi împotriva demielinizării osmotice, deoarece îndepărtarea concomitentă a ureei tinde să scadă osmolalitatea plasmatică, înlesnind astfel mişcarea apei în creier şi micşorând gradul contracţiei cerebrale induse de creşterea concentraţiei sodiului plasmatic. La pacienţii cu insuficienţă renală, valori crescute ale ureei pot fi protective împotriva afectării neurologice, ca urmare a corecţiei hiponatremiei.

Hiponatremia cronică simptomatică

Dacă hiponatremia este prezentă de peste 48 de ore sau de o durată necunoscută, corecţia trebuie făcută cu atenţie pentru a evita demielinizarea osmotică. Trebuie luate în calcul următoarele aspecte:

- deoarece în hiponatremia cronică severă apa cerebrală este crescută cu doar 10%, creşterea promptă a nivelului Na^+ seric cu 10% sau cu aproximativ 10 mEq/l;
- după corecţia iniţială, nu se va depăşi rata de corecţie de 1,0-1,5 mEq/l/h;
- nu se va creşte Na^+ seric cu mai mult de 15 mEq/l/24 h;
- odată ce creşterea dorită este obţinută, tratamentul constă în restricţie de apă.

Abordarea pacientului cu *hiponatremie cronică asimptomatică* este diferită:

- evaluarea iniţială cu cercetarea unei cauze subiacente;
- *hipotiroidismul şi insuficienţa adrenală* pot fi cauze posibile; dacă se dovedesc, se impune tratament hormonal;

- cercetarea atentă a *medicaţiei* posibil incriminate şi eventuala ajustare;
- pentru pacienţii cu *SIADH* cu etiologie neidentificată sau care nu pot fi trataţi se recomandă măsuri conservative:
  - restricţie de fluide,
  - agenţi farmacologici care antagonizează acţiunea vasopresinei la nivelul tubului colector: demeclocicline 300-900 mg/zi,
  - antagonişti ai receptorilor vasopresinei (sunt în studiu),
  - excreţia crescută de solviţi: diuretic de ansă combinat cu aport crescut de sodiu.

Bibliografie

- Chen S, Jalandhara N, Battle D. Evaluation and management of hyponatremia: an emergent role of vasopressin receptor antagonists. *Nature Clin Practice Nephrol* 2007; 3: 82-95
- Moulin B, Peraldi MN (eds.). *Nephrologie*. Ellipses, Paris 2005
- Parikh C, Kumar S, Berl T. Disorders of water metabolism. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed.). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg 2003
- Reddy A. Essentials of renal physiology. East Hanover, College Book Publishers 1999.

Capitolul 18

Hipo- şi hiperkaliemiile

Maria Covic, Adrian Covic, Şerban Ardeleanu

Potasiul este principalul cation intracelular. Menţinerea unei concentraţii stabile de potasiu plasmatic este esenţială pentru funcţia celulară normală, ritmul cardiac şi transmisia neuromusculară adecvată. Hipo- şi hiperpotasemia pot fi ameninţătoare de viaţă.

Concentraţia potasiului în celule este 130-140 mEq/l, în contrast important cu concentraţia extracelulară de numai 3,5-5,0 mEq/l.

Kaliemia depinde de două variabile:

- cantitatea totală de potasiu din organism;
- repartiţia potasiului în sectoarele intracelular şi extracelular.

Cantitatea de potasiu din organism depinde de bilanţul intrări/ieşiri care se află în echilibru la subiectul normal. Rinichiul este unicul organ care controlează homeostazia potasiului în organism.

Potasiul total din organism este distribuit 98% intracelular: celule musculare (78%), celulele hepatice (6%), hematii (6%) şi 2% extracelular. Ca urmare, o schimbare foarte mică în această distribuţie ar putea să însemne o hipokaliemie sau o hiperkaliemie semnificativă, chiar atunci când depozitele de potasiu din organism sunt normale.

Gradientul important transcelular al potasiului este menţinut de pompa Na-K-ATP-aza localizată în membrana celulară. Această pompă (consumatoare de energie) transportă activ sodiul în afara celulei şi potasiul în celule, într-un raport de 3 Na/2 K.

Concentraţia normală de K în ser este *3,5-5,0 mEq/l.*

Necesarul zilnic de potasiu este de aproximativ *50-100 mEq/zi* şi este adus de fructe proaspete şi uscate, legume, carne. Potasiul ingerat este absorbit în totalitate (100%) la nivel intestinal. În condiţii de echilibru a K în organism, 80-90% din aportul de K este eliminat pe cale renală, 10-15% pe cale intestinală, 2-5% prin transpiraţie. Pierderile de K prin transpiraţie sunt minime. Pierderile de potasiu prin scaun pot fi mult mai mari în caz de diaree. Aceste pierderi cresc în IRC, organismul apărându-se în felul acesta împotriva hiperkaliemiei (organismul încearcă corectarea hiperkaliemiei).

Homeostazia potasiului este menţinută pe două căi: extrarenală şi renală.

1. *Calea extrarenală*

Potasiul ingerat este introdus în celule. Distribuţia transcelulară a potasiului şi concentraţia potasiului plasmatic este afectată de un număr de factori importanţi:

- *echilibrul acido-bazic*: joacă un rol major în mişcarea K^+ de o parte şi de alta a membranei celulare. Acidoza favorizează ieşirea K^+ din celule, iar alcaloza pătrunderea sa în celulă. Acidoza metabolică acută este caracterizată prin adiţia ionilor de H^+ şi Cl^- în spaţiul extracelular (în cazul diareei); ionul (H^+) difuzează în celulă, în timp ce ionul (Cl^-) nu poate intra în celulă. Respectarea electroneutralităţii intracelulare impune ieşirea din celulă a ionului (K^+) sau a ionului de (Na^+). Acizii anorganici tind să antreneze ieşirea K^+ din celule, ducând la creşterea concentraţiei K^+ plasmatic. Acizii organici ca cetoacizii, acidul lactic, acidul betahidroxibutiric nu produc mişcări transcelulare semnificative de potasiu. În plus, majoritatea acizilor organici stimulează secreţia de insulină. Hiperkaliemia observată în cursul cetoacidozei diabetice nu este legată de acumularea ionilor de hidrogen, ci secundară deficitului acut de insulină şi hiperosmolarităţii plasmatice. De asemenea, acidoza lactică „pură" nu este însoţită de hiperkaliemie. Acidoza metabolică cronică determină hipokaliemie prin creşterea excreţiei renale de K^+. Alcaloza metabolică determină hipokaliemie mai importantă decât alcaloza respiratorie cronică. Excesul de bicarbonat de sodiu în spaţiul extracelular determină hipokaliemie, deoarece ionul HCO_3^- (ca şi ionul Cl^-) nu pot difuza în celulă. Ieşirea unui proton din celulă antrenează intrarea K^+ în celulă. Alcaloza metabolică induce pierderea urinară importantă de K^+.
  Situaţia este puţin diferită în tulburările acido-bazice respiratorii: *alcaloza respiratorie acută* antrenează o moderată hipokaliemie; *alcaloza respiratorie cronică* este însoţită de hipokaliemie moderată, constantă, secundară pierderilor urinare de potasiu, iar în acidoza respiratorie, frecvent, este o hiperkaliemie moderată.
- *insulina* stimulează intrarea K^+ în celule (mai ales în celulele musculare, adipoase, hepatice) independent de efectul ei asupra glucozei. Insulina permite intrarea K^+ în celulă stimulând direct Na-K-ATP-aza, independent de AMPc. Deficienţa în insulină duce la inhibiţia captării celulare a K^+ şi la hiperkaliemie. Aceasta este compensată prin diureză osmotică şi kaliureză de însoţire. Hiperkaliemia apare când diabeticii dezvoltă hipoaldosteronism hiporeninemic sau insuficienţă renală.
- *catecolaminele*: stimularea beta 2 receptorilor sau agoniştii beta 2 adrenergici scad potasiul seric, în timp ce blocada beta 2 adrenergică creşte potasiul seric şi exagerează răspunsul hiperkaliemic la un aport suplimentar de potasiu. Această mişcare intracelulară a potasiului este mediată în parte de activarea sporită a Na-K-ATP-azei. Perfuzia intravenoasă de catecolamine are efect difazic: creşterea imediată şi tranzitorie (1-3 min), urmată de scăderea prelungită (1-3 ore) a kaliemiei. Efectul iniţial este legat de stimularea receptorilor alfa, care pot fi antagonizaţi de alfa blocanţi. Efectul secundar corespunde stimulării beta 2 adrenergice şi este antagonizat de propranolol.

- *glucagonul*: administrarea intravenoasă de glucagon are efect difazic: o fază precoce de hiperkaliemie (prin ieşirea potasiului din hepatocite), apoi o fază hipokaliemică determinată de secreţia reacţională de insulină. Rolul exact al glucagonului în echilibrul potasiului nu este cunoscut.
- *creşteri importante patologice ale osmolalităţii*, ca în hiperglicemia severă, pot cauza mişcări ale potasiului spre fluidul extracelular şi creşteri ale K^+ plasmatic. Două elemente explică aceste modificări:
  - *prin creşterea tonicităţii* fluidului extracelular, apa iese din celule, crescând astfel concentraţia potasiului intracelular. Concentraţia crescută de K^+ intracelular favorizează mişcarea potasiului în afara celulei.
  - *un al doilea mecanism este cel de „solvent drug"*, apa antrenând mişcarea K^+, odată cu ea, prin membrana celulară.

2. *Calea renală*

Excreţia urinară de potasiu este cea mai importantă. Secreţia de K^+ are loc la nivelul tubului distal şi este reglată de:

- *cantitatea de sodiu* care ajunge în tubii distali şi colectori; eliberarea crescută de sodiu la nivelul tubului colector creşte rata excreţiei de potasiu prin creşterea cantităţii de sodiu oferit pentru schimb cu potasiu. De exemplu, diureticele de ansă şi thiazidele, diureza osmotică şi infuziile saline cresc eliberarea de sodiu în tubul colector şi produc excreţia crescută de potasiu;
- *fluxul urinar* la nivelul acestor segmente;
- *activitatea aldosteronului*: la nivelul membranelor bazolaterale ale celulelor epiteliale distale, aldosteronul stimulează Na-K-ATP-aza; ca urmare, creşte influxul de K^+ spre celule şi consecutiv secreţia apicală de K^+ spre lumenul tubular. Aldosteronul este stimulat prin activarea SRA şi prin hiperkaliemie;
- *prezenţa anionilor slab reabsorbabili* – de exemplu, în timpul acidozei metabolice, excesul de HCO_3^-, care nu poate fi reabsorbit de tubul proximal, antrenează sodiul spre tubul colector ca un cation de acompaniament. Această eliberare crescută de sodiu creşte schimbul Na – K şi creşte excreţia de K^+ urinar.
- *pierderi importante de potasiu pot apărea când sunt prezente ambele situaţii*: eliberare crescută de sodiu în tubul colector şi niveluri crescute de aldosteron. De exemplu, în cetoacidoza diabetică, diureza osmotică duce la eliberarea crescută de sodiu spre tubul colector şi produce, de asemenea, depleţia volumului extracelular, care stimulează aldosteronul. Ambele motive pot antrena pierderi urinare importante de potasiu.

Capacitatea rinichiului de a excreta excesul de K^+ scade când GFR este redusă (în insuficienţa renală). Când GFR este sub 20% din normal, rinichiul nu poate asigura excreţia potasiului alimentar şi poate apărea hiperkaliemia. Potasiul este filtrat liber prin glomeruli şi aproximativ 60% din K filtrat este reabsorbit în tubii distali, 20-25% în ansa Henle şi 10-15% din filtrat ajunge în tubii colectori, unde se poate continua reabsorbţia; la acest nivel se produce în special secreţia de potasiu. Partea finală a

nefronului reglează excreţia de K^+, prin combinarea variabilă a reabsorbţiei cu secreţia. Schimburile de la acest nivel determină cantitatea de potasiu excretată de rinichi.

18.1. Hipokaliemia

Hipokaliemia este definită prin scăderea concentraţiei plasmatice *sub 3,5 mEq/l*. Cel mai frecvent este asociată unui deficit potasic total.

18.1.1. *Diagnostic clinic şi paraclinic*

1. *Atingerea miocardică*:
   - *iniţial* se manifestă prin anomalii ECG:
     - diminuarea undei T care poate deveni difazică sau negativă;
     - creşterea undei U;
     - creşterea în amplitudine a undei P;
     - prelungirea intervalului PR (vezi figura 1).

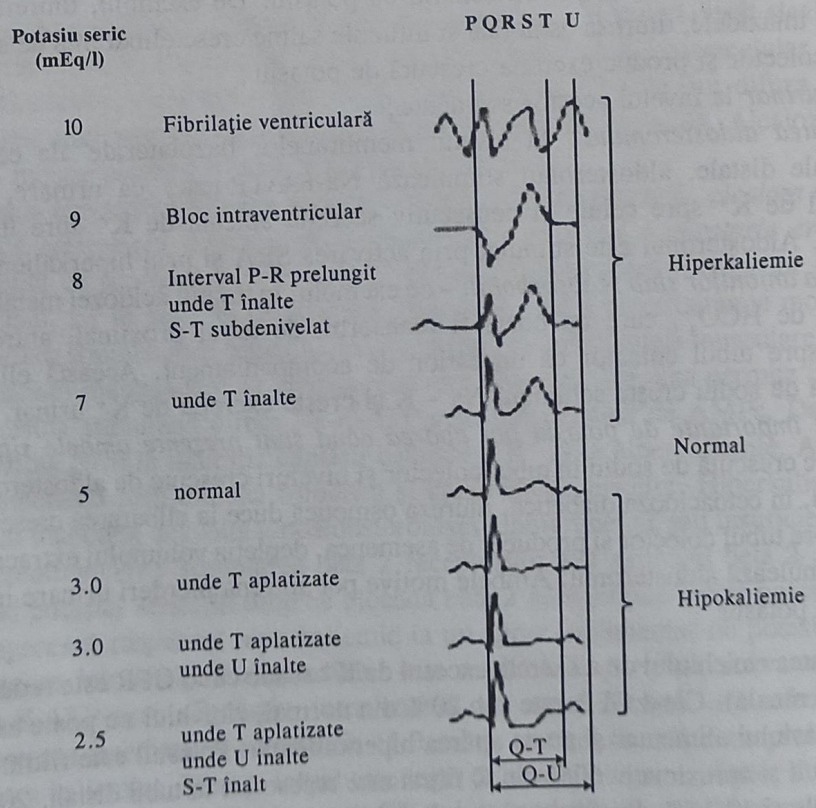


Figura 1. *Reprezentare schematică a modificărilor electrocardiografice şi a valorilor potasiului seric*

- semnele clinice sunt *mai tardive* :
  - depleţia de potasiu scade rezistenţa vasculară sistemică, scade sensibilitatea la efectul vasoconstrictor al angiotensinei II şi vasopresinei şi, prin aceste efecte, *scade TA atât la normal, cât şi la hipertensivi* ;
  - tulburări de ritm : aritmii atriale şi ventriculare, care survin mai ales pe un miocard patologic sau în cursul tratamentului cu digitalice ; hipokaliemia reduce clearance-ul renal al digoxinei, îi creşte concentraţia serică şi sporeşte fixarea drogului pe cord ;
  - în cazul unui IM, hipokaliemia creşte morbiditatea şi mortalitatea ;

2. *Scăderea motilităţii musculaturii netede* se manifestă prin ileus, constipaţie sau retenţie urinară.
3. *Slăbiciunea muşchilor scheletici* (cu dispariţia ROT) ; rar paralizie diafragmatică care poate duce la oprirea respiraţiei.
4. *Hipokaliemia severă* poate genera rabdomioliză şi mioglobinurie care pot conduce la NTA.
5. *Semne biologice* asociate hipokaliemiei :
   - diminuarea capacităţii de concentrare a urinii ;
   - proteinurie ;
   - alcaloză metabolică ;
   - hipokaliemia severă poate antrena deteriorarea funcţiei renale cu scăderea RFG şi FSR (secundar creşterii vasoconstrictorilor – PG şi Ag II induse de depleţia severă de K^+) ;
   - stimularea producţiei de NH_4^+ care poate provoca coma hepatică la pacienţii cirotici ;
   - excreţia crescută de amoniac creşte pH-ul urinar.
6. *Modificări hormonale* generate de depleţia de potasiu. Aldosteronul este deprimat probabil printr-un mecanism direct asupra biosintezei. Hipokaliemia creşte activitatea reninei plasmatice prin efectul pe care îl induce la nivelul maculei densa. În deficitele severe eliberarea de insulină este inhibată ducând la o toleranţă anormală la carbohidraţi. Aceasta poate complica tratamentul pacientului diabetic şi uneori duce la un diagnostic fals de diabet zaharat.

O hipokaliemie cronică poate genera o nefropatie interstiţială cronică cu insuficienţă renală (caracteristici – asocierea cu alcaloza metabolică, absenţa atrofiei renale, examenul histologic renal : vacuole în celulele tubulare renale).

18.1.2. *Diagnostic etiologic*

Hipokaliemia poate fi generată de : pierderi renale, pierderi extrarenale, carenţe de aport, transfer celular excesiv de potasiu.

Pentru diagnostic sunt importante datele oferite de :

- anamneza atentă (diuretice, laxative, tulburări digestive) ;
- ionograma sangvină şi rezerva alcalină ;

- ureea sangvină;
- ionograma urinară şi ureea urinară.

Într-o etapă ulterioară, este posibil să fie necesare şi alte investigaţii:

- gazele sangvine;
- magnezemia;
- activitatea reninei plasmatice, dozajul aldosteronului.

18.1.2.1. *Pierderi renale de potasiu*

Pierderi renale de potasiu (> 20 mEq/l/24 h) la un pacient cu hipokaliemie pot fi cauzate de:

a) *hipercorticism*
- hipermineralocorticism (ARP scăzută) cu HTA
  - hiperaldosteronism primitiv: sindromul Conn (adenom sau hiperplazie suprarenaliană),
  - sindroame înrudite, cu hipersecreţia altor mineralocorticoizi (rar);
- *hiperaldosteronism secundar (ARP crescută)*
  - cu HTA: HTA malignă, stenoză de arteră renală, contraceptive orale, tumori secretante de renină,
  - fără HTA:
    - stări edematoase (ciroza hepatică, sindromul nefrotic, insuficienţa cardiacă cronică congestivă),
    - *sindrom Bartter* – este suspectat la pacienţii care iau diuretice. Se caracterizează prin hipokaliemie, kaliurie, clor urinar crescut, TA normală sau scăzută, hiperreninemie, hiperaldosteronism, alcaloză metabolică. Afecţiunea este asociată cu o *tulburare în transportul Na-K-2Cl* care este responsabil de reabsorbţia activă de Na în porţiunea groasă a ansei Henle,
    - *sindrom Gittelman* – tulburare ereditară caracterizată prin pierdere renală de magneziu şi secundar pierdere de potasiu, urmare a unei anomalii a tubului contort distal. Manifestările sunt similare cu sindromul Bartter, cu menţiunea că pacienţii prezintă hipercalciurie, iar cei cu sindrom Bartter sunt normo- sau hipocalciurici,
    - *hipercortizolism* în sindromul Cushing, corticoterapie prelungită,
    - pseudohiperaldosteronismul – absorbţie excesivă de reglisă (bomboane, băuturi aromatice).

b) *nefropatii organice*
- *acidoza tubulară distală (tip I)* – tubul distal nu poate excreta adecvat ionii de H^+; urina are un pH > 5,5; se produce frecvent o scădere a bicarbonatului seric, tendinţă la acidoză metabolică şi, secundar, creşterea fosforului şi calciului urinar;
- *acidoza tubulară proximală (tip II)* – tubul proximal nu poate reabsorbi toată cantitatea de bicarbonaţi filtrată, ducând tranzitoriu la urină alcalină şi pierdere de potasiu, până când bicarbonatul seric scade suficient de mult, şi deci cantitatea

filtrată şi reabsorbită este redusă. În acest moment pH-ul urinar scade sub 5, bicarbonaţii serici sub valori normale (12-18 mEq/l), gaura anionică urinară[1] devine negativă. Acest tip de acidoză tubulară este rară la adult şi se însoţeşte de defecte ale funcţiei tubului proximal : glucozurie cu glucoza normală, fosfaturie cu hipofosfatemie, uricozurie cu acid uric seric scăzut ;

- *pielonefrita cronică cu implantarea digestivă a ureterelor* ;
- *faza poliurică de reluare a diurezei în necroza tubulară acută şi după ridicarea obstacolului urinar.*

c) *tulburări funcţionale renale*

- *diureza osmotică* spontană (diabet) sau medicamentoasă (soluţii hiperosmolare) ;
- *hipomagneziemia* apare : la alcoolici ; după tratamentul cu diuretice, gentamicină, cisplatină ; în sindromul de malabsorbţie ;
- Alcaloza metabolică.

d) *medicamente*

- *diuretice* thiazidice şi de ansă ;
- *carbenicilina şi cisplatina* – eliberare de sarcini anionice în tubul distal care duce la secreţia excesivă de K^+ ;
- *gentamicina* – creşte lizozinuria cu creşterea kaliuriei şi hipokaliemie secundară ;
- *amfotericina B* – produce hipokaliemie prin acidoza tubulară tip I.

18.1.2.2. *Pierderi digestive de potasiu*

În majoritatea cazurilor de pierderi extrarenale de potasiu, conservarea renală a potasiului este prezentă (K^+ urinar este < 20 mEq/24 h la un pacient cu hipokalemie).

- diaree acută infecţioasă sau secundară unor tumori pancreatice (sindrom Zollinger-Ellison) sau colice (tumori viloase) ;
- vărsături (stenoza pilorică) ;
- aspiraţii digestive prost compensate (frecvent alcaloză metabolică) ;
- fistule digestive ;
- abuz de laxative ;
- pacienţii cu ureterosigmoidostomie dezvoltă hipokaliemie din cauza stimulării secreţiei de K^+ la nivelul colonului de către urina drenată în colon. Hipokaliemia se asociază cu acidoză metabolică hipercloremică (prin secreţie de bicarbonat şi absorbţia amoniului urinar de către colon).

18.1.2.3. *Carenţa de aport : kaliurie < 10 mEq/l*

- Alimentaţie artificială rău condusă (comă) ;
- Anorexie mentală (asociază pierderi prin vărsături) ;

---

1. *Gaura anionică urinară :* $(Na_{ur} + K_{ur}) - Cl_{ur}$
În acidoza metabolică hipercloremică cauzată de diaree, gaura anionică urinară ar trebui să fie negativă. În acidoza tubulară de tip I, gaura anionică va fi pozitivă, reflectând incapacitatea de a secreta ioni de H^+, aşa cum este dovedită prin scăderea producţiei de amoniu.

- Post complet necompensat de suplimentare de potasiu;
- Ocazional la bătrâni care consumă mai mult ceai şi pâine;
- Aport alimentar relativ inadecvat în afecţiunile în care se produce o creştere rapidă în masa celulară: o hipokaliemie sub 2,8 mmol/l poate complica tratamentul anemiei megaloblastice severe şi anemiei prin deficienţe în fier;
- Transfuziile cu eritrocite congelate, care sunt depletizate de potasiu pot duce la scăderea rapidă a K;
- Răşini schimbătoare de ioni (Kayexalate) administrate în exces la un insuficient renal.

18.1.2.4. *Transfer excesiv de K spre celulă: kaliurie variabilă adesea < 10 mEq/l*

Poate surveni în absenţa pierderilor externe de K. Se poate instala foarte rapid (ore).
Cauze:

- alcaloza metabolică sau respiratorie;
- perfuzii cu soluţii glucozate plus insulină;
- paralizie periodică familială; atât formele ereditare cât şi cele câştigate produc hipokaliemie printr-o intrare acută a K^+ în celulă care se însoţeşte de paralizie flască.

Forma ereditară este o afecţiune autosomal dominantă care rezultă dintr-o mutaţie a genei receptorului pentru dihidropiridină. Atacurile paralitice recurente pot fi provocate de factori diferiţi care pot perturba homeostazia potasiului: aport crescut de carbohidraţi, efortul, administrarea adrenalinei sau betastimulante (în particular salbutamol), efortul muscular şi dieta cu sodiu crescut. Tratamentul cu acetazolamidă, prin producerea unei acidoze metabolice cronice, ameliorează starea de slăbiciune dintre atacuri şi reduce incidenţa atacurilor paralitice.

Tulburarea dobândită este o *complicaţie a tireotoxicozei* şi are o predilecţie pentru indivizii cu ascendenţă orientală. Cantităţi mari de hormon tiroidian produc o creştere a Na-K-ATP-azei din muşchiul scheletic şi creşterea concentraţiei de catecolamine, ambele predispun la intrarea sporită a K^+ în celulă. În contrast cu formele ereditare, terapia cu blocante beta adrenergice micşorează episoadele paralitice în boala câştigată.

- *Agonişti beta 2 adrenergici în exces* (adrenalină, salbutamol, terbutalină, fenoterol) administraţi pentru tratamentul astmului, pe cale inhalatorie sau intravenoasă; hipokaliemia tranzitorie poate apărea şi legat de eliberarea endogenă de catecolamine la pacienţi cu infarct miocardic, traumatisme cerebrale, delirium tremens, după chirurgia pe cord deschis;
- Intoxicaţii cu diferiţi agenţi care modifică distribuţia transcelulară a potasiului: teofilina, săruri acide solubile de bariu, toluen.
  - *Teofilina* în administrare necontrolată, acută sau cronică, poate induce hipokaliemie indirect, prin creşterea catecolaminelor şi insulinei, şi prin mecanism direct, prin creşterea AMPc (prin inhibiţia fosfodiesterazei), beta-blocanţii sunt indicaţi în tratamentul acestei complicaţii, mai ales când apar şi tulburări de ritm cardiac;

- *Săruri acide solubile de bariu* pot cauza hipokaliemii importante sub 2mmol/l ; bariul blochează selectiv canalele de potasiu şi împiedică ieşirea din celulă a potasiului, intrarea acestuia fiind neafectată ;
- *Toluenul* induce hipokaliemie şi hipofosfatemie probabil prin redistribuţia potasiului ; se produce acidoză tubulară proximală şi distală, cu pierdere de potasiu, ceea ce ar fi un argument pentru implicarea mecanismului de redistribuţie în producerea hipokaliemiei.

- *Blocanţii canalelor de calciu* cresc captarea celulară a potasiului prin inhibiţia canalelor de potasiu, activate de calciu. Ei reduc de asemenea creşterea interdialitică a potasiului la pacienţii în hemodializă. Totuşi, hipokaliemia nu a fost raportată decât inconstant la administrările în doze obişnuite de blocanţi de calciu. Ei au şi efecte hiperkaliemiante prin afectarea secreţiei de aldosteron, astfel încât absenţa modificărilor în homeostazia potasiului nu este surprinzătoare.
- *Pseudohipokaliemia*
  - poate apărea atunci când o probă de sânge cu un număr mare de leucocite (peste 10^5) este ţinută la temperatura camerei şi în aceste condiţii, K este fixat pe leucocite ; situaţia poate fi prevenită prin separarea precoce a plasmei sau serului de leucocite ;
  - o doză de insulină administrată, chiar înaintea determinării kaliemiei, cauzează o mişcare temporară a K^+ în celulă şi determină o falsă scădere a kaliemiei. Magnitudinea scăderii este în general mică (în jur de 0,3 mEq/l).

Important pentru diagnostic

- *Diareea* este forma cea mai frecventă de pierdere extrarenală de potasiu.
- *Diureticele thiazidice* şi *de ansă* favorizează pierderea de potasiu.
- *În evaluarea pacienţilor cu pierderi urinare mari de potasiu*, în absenţa terapiei diuretice şi cu TA crescută, este esenţial de a aprecia nivelul reninei şi al aldosteronului.

Combinaţia hipokaliemie, K^+ urinar crescut, ARP scăzută şi valori crescute ale aldosteronului plasmatic sugerează ferm *hiperaldosteronismul primar*. CT scanner abdominal poate evidenţia adenomul adrenal.

18.1.3. *Tratamentul hipokaliemiei*

Tratament etiologic – vizează :

- corectarea factorilor care au generat pierderile de potasiu renal sau extrarenal ;
- corecţia tulburărilor metabolice care generează mişcarea intracelulară a potasiului ;
- tratamentul cu diuretice corect, adaptarea dozei sau întreruperea diureticelor când hipokaliemia este severă ;
- evitarea abuzului de laxative, corecţia hipomagneziemiei şi a factorilor care o generează (alcoolismul) ;

a) *Aportul de potasiu*

- Când K^+ seric este *4-3,5 mEq/l – se semnalează depleţia de K^+*:
  – se recomandă *dieta bogată în potasiu.*
- Când K^+ seric este între *3,5* şi *3 mEq/l, pacient asimptomatic*:
  – se încearcă *suplimentarea potasică* în special la *pacienţii vulnerabili* pentru aritmii cardiace: pacienţi cu insuficienţă cardiacă trataţi cu diuretice şi digitalice, pacienţi cu cardiopatie ischemică.
- Când K^+ seric *este <3 mEq/l* – suplimentarea cu K *este esenţială.*
  – Se preferă *administrarea orală*, dacă există toleranţă digestivă. Preparatul ales este KCl care se disociază în K^+ şi Cl^-, permiţând reabsorbţia acestora la schimb cu Na^+ şi HCO_3^-. Prin pierderea în urină a HCO_3^- se ameliorează alcaloza metabolică. La pacienţii cu acidoză metabolică se preferă bicarbonatul sau citratul de K (citratul este convertit în bicarbonat la nivelul ficatului).
  – Se administrează în medie *20-40 mEq de K^+ de 2-4 ori/zi (2-6 g KCl; 1 g KCl = 13 mEq K^+)*, în funcţie de severitatea depleţiei.
  – KCl poate fi administrată sub formă lichidă, pudră sau tablete.
  – Este necesară monitorizarea potasiului: K^+ seric începe să crească dupa 48-72 de ore de la administrarea preparatelor de potasiu. Dacă după 96 de ore nu se constată o creştere a K^+ seric, se suspectează o depleţie concomitentă de Mg (cofactor al pompei Na-K-ATP-aza); atunci este necesară monitorizarea Mg^{2+} seric (N = 1,7-2,8 mEq/l). Când Mg^{2+} seric este sub 1 mEq/l, trebuie administrat $MgSO_4$ 50% 2 ml (1 g). Alternativ $MgSO_4$ se poate administra oral 3g la 6 h (4 doze).
  – *Terapia i.v. cu potasiu* se recomandă în:
    - *hipopotasemiile severe* (< 3 mEq/l), simptomatice sau când potasiul nu poate fi administrat pe cale digestivă;
    - *hipokaliemiile asociate* cu aritmii cardiace, miopatie severă, paralizie periodică familială;
    - tratamentul i.v. trebuie *monitorizat* cu ajutorul ECG şi valorilor potasemiei;
    - se administrează perfuzie i.v. *KCl 100 mEq în 1 litru soluţie fiziologică salină*, într-un ritm de 100 ml/h – care eliberează 10 mEq KCl /h. Rar, este necesar 20-40 mEq KCl/100 ml sol./h (1 l soluţie salină + 200-400 mEq KCl). Pe măsură ce manifestările cardiace se ameliorează şi funcţia muşchilor respiratori se reface, perfuzia i.v. este diminuată sau se face discontinuu, iar ulterior se trece pe terapie orală.
    - administrarea K în *hipopotasemiile severe* se face pe cale i.v., preferabil venă centrală sau venă periferică (atenţie – risc de flebită). Se preferă ca vehicul serul fiziologic în loc de dextroză, deoarece aceasta creşte nivelul insulinei care duce la intrarea potasiului în celulă.
    - oricât ar fi de scăzut K^+ seric şi cât de alarmante aritmiile cardiace, *soluţia de K nu trebuie injectată direct în venă*, deoarece se poate dezvolta o hiperkaliemie ameninţătoare de viaţă cu oprire cardiacă.

b) *Diuretice economisitoare de potasiu*

Acţionează prin diferite mecanisme la nivelul tubilor colectori medulari şi corticali şi inhibă secreţia de K^+. Folosirea acestor droguri presupune o funcţie renală normală. *Combinaţia de potasiu şi economisitoare de K* este utilizată în special în insuficienţa cardiacă cronică, ciroză hepatică, hipokaliemia cauzată de secreţia ectopică de ACTH în care pierderea de potasiu poate fi excesivă.

Mod de administrare:

- *Spironolactona* – 25-50 mg la 6 ore. Efectul este observat după 48 de ore.

Doza maximă = 400 mg/zi.

Efecte adverse: hiperkaliemie, ginecomastie, dureri de sâni, scăderea libidoului la femei, impotenţă; sindrom de depleţie de sodiu.

- *Triamteren*: 50 mg (1 cp) de două ori pe zi, apoi 100 mg de două ori pe zi.

Efecte adverse: hiperkaliemie, depleţie de sodiu, acidoză metabolică, rar anemie megaloblastică (mai ales la cirotici), litiază renală, nefropatie interstiţială.

- *Amiloridul*: tb 5 mg, 1-2 tb/zi.

Efecte adverse minime: hiperkaliemie şi acidoză metabolică.

c) *Alte tratamente*: *beta-blocante – propranolol, atenolol.*

d) *Tratamentul în Sindromul Bartter*:

- suplimentare de potasiu şi spironolactonă;
- beta-blocante care inhibă secreţia de renină şi controlează hiperreninemia şi hiperaldosteroninemia: propranolol 40-80 mg/zi;
- inhibitori ai sintezei prostaglandinelor (AINS);
- inhibitori ACE care au acelaşi efect ca şi beta-blocantele.

Important pentru estimarea potasiului total şi a deficitului de potasiu:

- concentraţia serică de K^+ ar trebui folosită numai ca un ghid orientativ pentru estimarea magnitudinii deficienţei de potasiu;
- cantitatea totală de potasiu din organism este proporţională cu masa musculară şi greutatea;
- masa musculară scade cu vârsta şi este mai mare la B decât la F;
- în general, scăderea cu 1 mEq/l a potasemiei, reflectă un deficit de 150-400 mEq în potasiul total; deficitul de 150 mEq pentru o scădere a kaliemiei cu 1 mEq/l ar trebui aplicat la vârstnici (femei vârstnice) cu masă musculară redusă, în timp ce un deficit de 400 mEq pentru o scădere cu 1 mEq/l a kaliemiei este valabil pentru un bărbat de 20 de ani cu masă musculară bine reprezentată;
- la un pacient stabil cu un grad moderat de hipokaliemie (> 3 mEq/l) şi fără pierderi acute de potasiu, administrarea de potasiu ar trebui făcută gradat, în doze divizate pe cale orală, pe o durată de zile cu determinări repetate a concentraţiei de potasiu.

18.2. Hiperkaliemia

Este *definită* prin creşterea concentraţiei serice de potasiu peste *5mEq/l*. Peste 7mEq/l prezintă risc vital, iar peste 9 mEq/l este letală.

18.2.1. *Diagnostic*

18.2.1.1. *Tulburări miocardice aproape constante*

a) *Manifestările (semnele) ECG:*
- anomalii ale undei T: unde T simetrice, ample, ascuţite (mai ales în derivaţiile precordiale);
- anomalii de conducere auriculară şi auriculo-ventriculară (diminuarea undei P, bloc sino-auricular, blocuri atrio-ventriculare, alungirea PR, perioade Luciani Wenckebach, BAV complet);
- tulburări de conducere intraventriculare: lărgirea QRS pentru potasemiile foarte ridicate (> 7,5 mmol) care preced tahicardia ventriculară şi fibrilaţia ventriculară cu oprire circulatorie (vezi figura 1).

De remarcat faptul că hipocalcemia, hiponatremia şi acidoza cresc efectele cardiace ale hiperkaliemiei.

b) *Manifestările clinice* apar mai târziu în raport cu semnele electrice:
- tulburări de ritm sau colaps brutal, mai ales în caz de acidoză metabolică sau mixtă asociată.

18.2.1.2. *Manifestări neuromusculare periferice*

Apar mai rar şi totdeauna mai tardiv decât tulburările miocardice; sunt reprezentate de: oboseală musculară, parestezii peribucale şi la extremităţi, tulburări senzitive profunde, paralizie flască periferică. Aceste manifestări debutează la membrele inferioare şi apoi se extind spre trunchi şi membrele superioare; muşchii respiratori şi muşchii inervaţi de nervii cranieni sunt de obicei ocoliţi.

18.2.1.3. *Tulburări hormonale şi renale*

Hiperkaliemia antrenează creşterea secreţiei de aldosteron prin efectul direct al K asupra corticosuprarenalei. Este stimulată de asemenea secreţia de insulină ca şi eliberarea de adrenalină; intervenţia unui mecanism protector care facilitează intrarea K^+ în celule.

Hiperkaliemia inhibă amoniogeneza renală şi amoniuria; acest defect de acidifiere al urinii favorizează acidoza tubulară hipercloremică (tip IV). Acidoza favorizează hiperkaliemia.

18.2.2. *Diagnostic etiologic*

Trebuie eliminată *pseudohiperkaliemia* ce apare în hemoliză, recoltare cu stază, trombocitoză, leucocitoză severă, mononucleoză. *Hiperkaliemia* adevărată se poate produce prin următoarele mecanisme:

- scăderea excreţiei renale de potasiu;
- transfer excesiv de potasiu celular spre plasmă;
- distribuţie anormală de potasiu;
- aport exogen exagerat.

1. *Scăderea excreţiei renale de potasiu*:

- insuficienţa renală acută oligoanurică: hiperkaliemia este consecinţa directă a deficitului total sau aproape total al excreţiei renale de potasiu; ea este prezentă în proporţie crescută indiferent de mecanismul sau cauza insuficienţei renale acute;
- insuficienţa renală cronică în stadiul terminal: trebuie cercetată o cauză supra-adăugată (aport excesiv de alimente care conţin potasiu, săruri de potasiu, diuretice antikaliuretice, starea de hipoaldosteronism hiporeninemic din IRC);
- hipoaldosteronismul hiperreninemic din insuficienţa suprarenaliană acută, cu scăderea cortizolului (boala Addison) sau cu cortizol normal; hiperkaliemia este asociată unei deshidratări extracelulare cu hipovolemie şi colaps ameninţător, hiponatremie, acidoză metabolică, hipoglicemie;
- hipoaldosteronismul hiporeninemic din IRC moderată (acidoza tubulară tip IV), frecvent asociată cu nefropatia diabetică, nefropatia interstiţială cronică (din anemia falciformă, toxicitate analgezică, metale grele), nefropatie obstructivă, LES, amiloid, nefropatia asociată sindromul imunodeficienţei, transplantului şi drogurilor (ciclosporina şi AINS);
- medicamente antikaliuretice:
  - *spironolactona* – inhibitor competitiv al aldosteronului – se fixează pe receptorii aldosteronului de pe celulele tubului colector;
  - *amiloridul* şi *triamterenul* se fixează pe canalele de sodiu din tubul colector;
  - *droguri imunosupresoare* (ciclosporina) blochează activitatea Na-K-ATP-azei din tubul distal;
  - *antibiotice – trimetoprim* – blochează canalele de sodiu din tubul colector şi inhibă Na-K-ATP-aza de la acest nivel;
  - *Medicamente care inhibă producţia de aldosteron*: inhibitorii ACE, blocanţii receptorilor de angiotensina II;
  - *Inhibitorii prostaglandinelor (AINS)* – inhibă producţia de renină şi indirect scad producţia de aldosteron;
  - *Heparina* – inhibă direct producţia de aldosteron la nivelul cortexului suprarenal prin scăderea numărului şi afinităţii receptorilor de angiotensină în zona glomerulară (se produce şi la doze mici administrate subcutanat).

2. *Transfer excesiv de potasiu celular spre plasmă*

- *Acidoza metabolică sau respiratorie ;* în numeroase cazuri de acidoză metabolică organică (acidocetoza, lactică, toxică) kaliemia creşte puţin în absenţa insuficienţei renale asociate ; hiperkaliemia este mai frecventă în acidozele aşa-zise minerale (retenţie de acid sulfuric sau fosforic) decât în acidozele organice ;
- *Distrucţii celulare masive* (traumatisme, arsuri, ischemia acută a membrelor) ; rabdomioliza indusă de lovastatin şi cocaină sau liza tumorală care apare spontan sau după chimioterapie (limfoame).

3. *Distribuţie anormală de potasiu*

- *Deficienţa în insulină* : droguri care inhibă eliberarea insulinei endogene (somastatina) pot produce hiperkaliemie la pacienţii cu insuficienţă renală ; hiperkaliemia apare frecvent în diabetul zaharat favorizat de : (1) hipoinsulinism (osmolaritatea legată de hiperglicemie favorizează transferul de potasiu în afara celulei), (2) hipoaldosteronismul hiporeninemic, (3) existenţa unei insuficienţe renale moderate, (4) în caz de hipertensiune, administrarea de medicamente antikaliuretice, betablocante, inhibitori de enzimă de conversie ;
- *Dozele excesive de digoxin* – inhibă activitatea Na-K-ATP-azei în celulele muşchilor scheletici şi poate antrena hiperkaliemie. Acest fenomen nu apare la doze terapeutice ;
- *Betablocanţii neselectivi* pot predispune la hiperkaliemie ;
- *Paralizia periodică hiperkaliemică familială* (adinamia episodică ereditară) – boala autosomal dominantă.

4. *Aport exogen exagerat* – cauză excepţională, cel mai frecvent asociat unui defect de excreţie, din insuficienţa renală cronică, eventual asociat cu diuretic antikaliuretic, betablocant sau inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei.

18.2.3. *Tratament*

În practica clinică trebuie reţinute trei aspecte importante :

1. Orice suspiciune de hiperkaliemie impune efectuarea imediată a unei ECG, înainte de a confirma diagnosticul prin măsurarea kaliemiei ;
2. Nu există un paralelism strict între nivelul hiperkaliemiei şi severitatea manifestărilor ECG ; *absenţa oricărei anomalii pentru o kaliemie peste 6 mEq/l sugerează o falsă hiperkaliemie* ;
3. Simptomatologia clinică este tardivă şi atipică (bradicardie, colaps, oprire cardiacă).

Hiperkaliemia severă asociată cu modificări ECG este o urgenţă şi trebuie tratată adecvat. Dacă modificările ECG suspectează o hiperkaliemie, tratamentul trebuie iniţiat până la confirmarea diagnosticului de către laborator.

Dacă pacientul are *insuficienţă renală* trebuie efectuată *dializa de urgenţă* pentru îndepărtarea potasiului. Până la obţinerea efectului prin dializă trebuie luate măsuri de temporizare a efectelor nefavorabile ale hiperkaliemiei:

- *protecţia cardiacă imediată* – calciul gluconat îmbunătăţeşte tranzitoriu ECG, nu modifică potasiul plasmatic; se administrează i.v. 10-20 ml gluconat de calciu 10% într-un minut. Dacă nu apare îmbunătăţirea ECG, se poate repeta în intervalul de 3-5 minute până la doza de 3-5 g de gluconat de calciu.
- *măsuri ce favorizează pătrunderea potasiului din spaţiul extracelular în cel intracelular* în scopul scăderii rapide a K^+ seric:
  - administrarea i.v. concomitentă de *insulină şi glucoză* (*pentru a preveni hipoglicemia*) este cea mai rapidă măsură (în circa 15 minute) de scădere a K^+ seric; 10 u insulină ordinară în 50 ml de dextroză 50%. Nu se va administra glucoză fără insulină, deoarece glucoza poate creşte tranzitor osmolaritatea ducând la creşterea K^+ seric;
  - *beta agonişti*: inhalarea de doze mari de beta agonişti – albuterol (10-20 mg) în 10 minute (concentraţie de 5 mg/ml) sub control cardioscopic; perfuzii cu salbutamol 0,1-0,2 mg sau isoproterenol 0,2-0,4 μg/kg/min; se realizează scăderea K^+ seric ca urmare a intrării sale în celulă;
  - administrarea de *bicarbonat* – favorizează pătrunderea potasiului în celulă, dar nu la fel de eficient ca infuzia de insulină cu glucoză. Efectul asupra potasiului seric începe după 3-4 ore. Are indicaţie în special dacă pacientul are acidoză metabolică severă (bicarbonaţi < 10 mEq/l); poate antrena încărcare volemică. Alcalinizarea cu soluţie de bicarbonat de sodiu izotonic 14‰, i.v., perfuzie continuă 500 ml în medie, în 1-2 ore; soluţie hipertonică de bicarbonat demimolar 42%, 1-2 f de 20 ml, în injecţie i.v., direct, repetat 1-2 ori la 10 minute interval sau perfuzie i.v. continuă, nedepăşind 250 ml în 30-60 de minute (risc de hiperosmolaritate şi supraîncărcare sodată); în insuficienţa renală oligo-anurică sau în insuficienţa cardiacă soluţia de bicarbonat de sodiu trebuie administrată cu prudenţă (din cauza aportului sodat).
- *măsuri ce urmăresc îndepărtarea potasiului din organism*
  - *diureticele* sunt eficiente la pacienţii care au funcţie renală normală, efectul fiind limitat la pacienţii cu insuficienţă renală;
  - *răşini schimbătoare de ioni*: în intestin răşinile fixează potasiul în schimbul sodiului; Kayexalate polystyrene de sodiu sau de calciu administrat per os sau în clismă îndepărtează potasiu la schimb cu sodiu, în cantităţi echivalente. Se administrează 30-60 g/doză. Efectul începe la 1-2 ore după administrare. Răspunsul este mai rapid după administrarea răşinei prin clismă, în doza de 60-120 g. Clisma trebuie reţinută 30-60 minute. Administrarea acestei răşini trebuie făcută cu precauţie, deoarece crescând cantitatea de sodiu poate creşte încărcarea volemică şi poate precipita edemul pulmonar acut;
  - *hemodializa sau dializa peritoneală* sunt cele mai adecvate metode de epurare extrarenală a potasiului; metoda este extrem de eficace în ameliorarea tulburărilor

de ritm, determinând scăderea kaliemiei cu 1 mEq/l sau mai mult în 30-60 minute. Hemodializa este de cinci ori mai eficace decât dializa peritoneală şi permite corectarea eficientă şi a acidozei metabolice şi a hiponatremiei. Dializa peritoneală este mai puţin eficace decât administrarea de kayexalate şi nu permite sustragerea a mai mult de 10-12 mmol/oră de potasiu.

Prevenirea recidivelor hiperkaliemice se realizează prin:

- regim alimentar sărac în potasiu (limitarea consumului de legume şi fructe);
- priza zilnică de Kayexalate (15 g/zi dacă este necesar);
- evitarea medicamentelor care interferează cu mişcarea potasiului din spaţiul extracelular în spaţiul intracelular;
- evitarea medicamentelor care interferează cu excreţia renală de potasiu: economisitoare de potasiu, AINS, inhibitori ACE;
- la grupuri selectate de pacienţi poate fi folosită pentru stimularea excreţiei urinare de K^+ medicaţie cronică cu diuretice de ansă;
- terapie specifică – în funcţie de boala de fond. De exemplu, pacienţii cu insuficienţă adrenală necesită terapie de substituţie cu glucocorticoizi şi mineralocorticoizi. La pacienţii cu paralizie periodică hiperkaliemică pot fi folosiţi profilactic aerosoli cu albuterol pentru a preveni hiperkaliemia şi slăbiciunea musculară indusă de efort.

Bibliografie

- Ciocâlteu Al. *Tratat de nefrologie*. Ed. Naţional, Bucureşti, 2006
- Moulin B, Peraldi MN (eds.). *Nephrologie*. Ellipses, Paris, 2005
- Reddy A. *Essentials of renal physiology*. East Hanover, College Book Publishers, 1999.
- Weiner ID, Linas S, Wingo C. Disorders of potassium metabolism. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg 2003

Capitolul 19

Echilibrul acido-bazic

Maria Covic, Adrian Covic, Şerban Ardeleanu

Echilibrul acido-bazic (EAB) asigură menţinerea unei concentraţii constante de ioni de hidrogen (H^+) în fluidele organismului. Valoarea normală a (H^+) în lichidul extracelular este de 40 nmol/l (cu limite 38-42 nmol/l) şi de 100 nmol/l în compartimentul intracelular. Deoarece cantitatea de (H^+) este foarte mică în sânge, aceasta nu se măsoară de regulă. Se măsoară pH-ul, care este exprimat prin log negativ al concentraţiei ionilor de (H^+) din soluţie:

$$pH = - \log (H^+)$$

Normal, pH-ul arterial se situează între *7,38* şi *7,43*, ceea ce corespunde la o valoare a (H^+) de 38-42 nmol/l. Celulele nu pot funcţiona la un pH sub 6,8 sau peste 7,8. pH-ul este menţinut în limite strânse în pofida producţiei continue de acizi în organism:

- acidul carbonic (acid volatil), produs prin metabolismul glucidelor şi lipidelor;
- acizi non-carbonici (acid clorhidric, sulfuric, fosforic) produşi prin metabolismul proteinelor.

Pentru menţinerea pH-ului în limite normale intervin sistemele tampon intra- şi extracelulare şi secundar plămânul şi rinichiul.

19.1. Producţia de acizi şi baze endogene

În condiţii fiziologice, dieta are cea mai importantă contribuţie în producerea endogenă de acizi şi baze. Oxidarea carbohidraţilor din dietă, a grăsimilor şi a acizilor aminaţi produce CO_2. Din metabolismul celular, iau naştere zilnic în jur de 15.000 mmoli de CO_2. Acesta se combină cu apa din sânge şi formează acidul carbonic (H_2CO_3). Reacţia este catalizată de anhidraza carbonică (CA), enzimă prezentă în ţesuturi şi globulele roşii, absentă în plasmă. H_2CO_3 se disociază în CO_2 şi H_2O. CO_2 este eliminat prin plămâni (*acid volatil*).

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow (H^+) + (HCO_3^-)$$

Din metabolism se generează şi acizi non-volatili (*ficşi*) produşi din: acizi aminaţi care conţin sulf şi fosfoproteine (se produc acid sulfuric şi acid fosforic), glucoză (acid lactic şi piruvic), trigliceride (acizii acetoacetic şi beta-hidroxibutiric), nucleoproteine (acid uric), acizi aminaţi cationici (lizină, arginină, histidină).

O dietă normală produce *1 mmol/kg/zi* de *acizi non-volatili* endogeni. În anumite condiţii se produc acizi şi din alte surse decât dieta: postul prelungit, efortul extenuant, corticoizii (prin creşterea catabolismului proteinelor musculare). Bazele endogene, (HCO_3^-), sunt generate din acizi aminaţi anionici din dietă (glutamat şi aspartat) şi din citratul sau lactatul rezultat din metabolismul carbohidraţilor. Dieta vegetariană conţine cantităţi mari de acizi aminaţi anionici şi cantităţi mici de proteine care conţin sulf şi fosfaţi. În general, producţia de acizi o depăşeşte pe cea de baze la o persoană care ingeră o dietă tipică europeană. Toţi acizii care sunt produşi trebuie îndepărtaţi din organism pentru menţinerea normală a pH-ului sangvin. Sistemele tampon reprezintă prima linie de apărare contra agresiunii acide: un tampon captează ionii de H^+ sau OH^- dintr-o soluţie pentru a limita variaţiile de pH.

1. Tamponul *bicarbonat/acid carbonic este principalul tampon extracelular.* El aparţine unui sistem deschis în legătură cu plămânul care elimină CO_2 şi cu rinichiul care regenerează şi reabsoarbe HCO_3^-. Ecuaţia Henderson–Hasselbalch (HH) formulează relaţia dintre diferitele elemente ale sistemului tampon bicarbonat/acid carbonic.

$$pH = pKa + \log (HCO_3^-)/(H_2CO_3)$$

H_2CO_3 nu poate fi măsurat direct, concentraţia sa poate fi estimată prin presiunea parţială a CO_2 (pCO_2) şi coeficientul de solubilitate a CO_2 la temperatură şi pH cunoscute. La o temperatură normală de 37 °C şi un pH de 7,4, pCO_2 este 40 mmHg, coeficientul de solubilitate 0,03 şi pKa (constanta de disociere) este 6,1. Ecuaţia Henderson–Hasselbalch poate fi scrisă:

$$pH = 6,1 + \log (HCO_3^-)/0,03 \times pCO_2$$

Normal (HCO_3^-) plasmatic este 24 mEq/l

$$pH = 6,1 + \log 24/0,03 \times 40$$
$$pH = 6,1 + \log 24/1,2 = 6,1 + \log 20$$
$$pH = 6,1 + 1,3 = 7,40$$

Pentru practica medicală, ecuaţia HH poate fi simplificată: $H^+ = 24 \times pCO_2/HCO_3^-$. Dacă se cunosc două din trei variabile ale acestei ecuaţii, poate fi calculată a treia variabilă, ceea ce permite evaluarea tulburărilor acido-bazice. Pentru o valoare a pCO_2 de 40 mmHg şi HCO_3^- de 24 mEq/l, ecuaţia se poate scrie: $H^+ = 24 \times 40/24 = 40$ nEq/l. Această valoare corespunde unui pH de 7,40. Acizii minerali endogeni produşi trebuie tamponaţi imediat, astfel ca ionii liberi de hidrogen să nu se acumuleze în organism.

Printre *tampoanele intracelulare* trebuie reţinut rolul major al proteinelor. În globulele roşii, hemoglobina posedă o putere tampon ridicată. În alte celule predomină tampoanele de proteinat şi fosfat. Scheletul este un rezervor important de săruri alcaline. În caz de acidoză, osul se dizolvă şi eliberează tampoane de fosfat şi carbonat.

2. *Plămânii* reprezintă a doua linie de apărare faţă de modificările de pH. Normal, pCO_2 este menţinută la 40 mmHg. Aceasta se realizează prin eliminarea la nivelul pulmonului a CO_2 rezultat din metabolismul celular. Orice perturbare în eliminarea CO_2 poate produce o modificare în pH sangvin. Ventilaţia alveolară menţine astfel pCO_2 normală, prevenind o modificare acută a pH-ului. Ventilaţia alveolară este controlată de chemoreceptorii localizaţi central în măduvă şi periferic în bulbul carotidian şi arcul aortic. Concentraţia (H^+) din sânge şi pCO_2 sunt reglatori importanţi ai ventilaţiei alveolare. Chemoreceptorii sesizează modificările concentraţiei (H^+) şi a pCO_2. Ca urmare, ritmul ventilator se modifică. De exemplu, o creştere în concentraţia (H^+) (scăderea pH-ului) stimulează ritmul ventilator, creşte eliminarea pCO_2, iar pH-ul tinde să crească. Invers, o scădere a concentraţiei de (H^+) (creşterea pH-ului) deprimă ventilaţia alveolară şi produce retenţia de CO_2, iar pH-ul tinde să se normalizeze. O creşterea a pCO_2 stimulează ritmul ventilator, în timp ce scăderea pCO_2 îl deprimă. Răspunsul ventilator la modificările în (H^+) necesită mai multe ore pentru a fi complet.

3. *Rinichii* intervin în echilibrul acido-bazic *mai lent şi mai tardiv*. Prin consumul unei diete normale se produce *zilnic 1 mmol/kg de acizi ficşi*. Dacă aceşti acizi nu sunt eliminaţi, ei se reţin şi (HCO_3^-) plasmatic scade. Rezultatul este acidoza metabolică. La individul normal, acidoza metabolică nu apare, deoarece rinichii excretă încărcătura acidă şi menţin (HCO_3^-) plasmatic în jur de 24 mEq/l. Menţinerea (HCO_3^-) este realizată la nivel renal prin:

a) reabsorbţia – regenerarea de (HCO_3^-);
b) excreţia de sarcini acide.

a) Bicarbonatul (HCO_3^-) este filtrat liber prin glomerul. Aproape toată cantitatea de bicarbonat filtrată este reabsorbită, excreţia urinară fiind neglijabilă (sub 3 mEq). Bicarbonaţii filtraţi sunt reabsorbiţi în proporţie de 80-85% în tubul proximal, 10% la nivelul ansei Henle, 6% în tubul distal şi colector. În tubul proximal, ionii de H^+ sunt secretaţi în *lumen* prin schimbul Na^+/H^+ şi prin transportorul H^+-ATP-aza. Ionii de (H^+) secretaţi se combină cu HCO_3^- filtrat şi formează H_2CO_3. Anhidraza carbonică de la nivelul membranei apicale din celulele tubului proximal catalizează transformarea H_2CO_3 în H_2O şi CO_2. CO_2 difuzează în celule. În celule, anhidraza carbonică catalizează reacţiile:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Ionii de H^+ sunt ulterior secretaţi în lumen prin schimb Na/H şi H-ATP-aza, pentru ca ciclul să se reia. (HCO_3^-) părăseşte celula prin *membrana bazo-laterală* prin intermediul Na/HCO_3 symporter, în care 2-3 ioni de HCO_3^- sunt transportaţi pentru fiecare ion de Na^+. Alt mecanism este prin Cl/HCO_3 antiporter, în care un HCO_3^- este schimbat pentru un ion de Cl^-. Pompa Na-K-ATP-aza asigură energia şi gradientul electrochimic pentru secreţia ionilor de (H^+) şi ieşirea (HCO_3^-) (vezi figura 1).

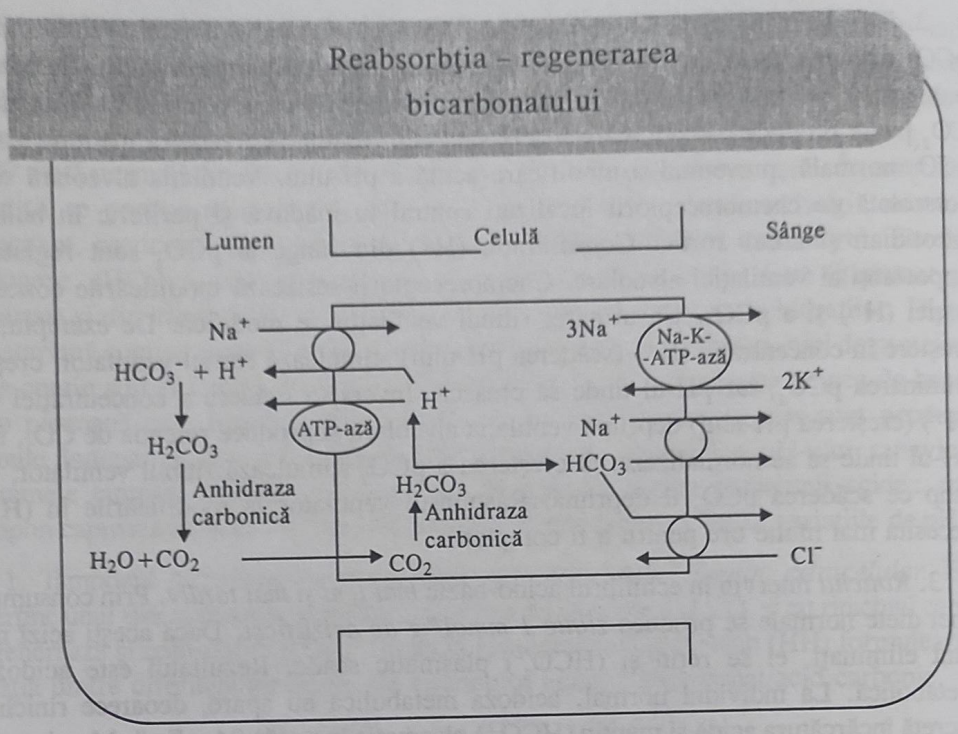


Figura 1. *Reabsorbţia – regenerarea bicarbonatului*

Reabsorbţia (HCO_3^-), în tubul proximal şi distal este influenţată de numeroşi factori. Factorii care cresc reabsorţia de (HCO_3^-) la nivelul tubului proximal sunt: cantitatea crescută de bicarbonat filtrat, contracţia volemică, hipokaliemia, creşterea pCO_2, creşterea concentraţiei ionilor de (H^+). La nivelul tubului distal, reabsorţia de bicarbonat este stimulată de aldosteron, creşterea pCO_2, creşterea concentraţiei de (H^+), hipokaliemia.

b) *Excreţia de sarcini acide* se realizează la nivelul celulelor intercalare situate în canalul colector. Excreţia acidă se face sub două forme: NH_4^+ şi *aciditate titrabilă*.

NH_4^+ provine din metabolismul glutaminei. El este excretat în lumenul tubular proximal. În ramura ascendentă Henle, NH_4^+ este reabsorbit luând locul K^+ prin intermediul cotransportului $Na^+/K^+/2Cl^-$ şi se transformă apoi în NH_3^- şi H^+. Ionul de H^+ este excretat în tub şi se combină: $(HCO_3^-) + (H^+) \rightarrow H_2CO_3$ (regenerarea bicarbonatului). NH_3 difuzează în afara celulei unde se acumulează în interstiţiul medular, creând un veritabil gradient corticopapilar, NH_4^+/NH_3. În canalul colector, epiteliul nu este permeabil decât pentru NH_3 care difuzează în lumenul tubular şi se combină cu un ion de H^+ după relaţia: $NH_3 + H^+ = NH_4^+$. NH_4^+ reprezintă principala formă de excreţie acidă şi cea mai adaptabilă. În caz de hiperkaliemie există o competiţie între NH_4^+ şi K^+ la nivelul cotransportorului, ducând la diminuarea reabsorbţiei de NH_4^+, o diminuare a stocului de NH_3 şi deci o excreţie acidă mai redusă. Aceasta explică asocierea dintre hiperkaliemie şi acidoză.

Aciditatea titrabilă reprezintă protonii tamponaţi de săruri de acizi slabi urinari, altele decât bicarbonaţii. Principalul tampon este fosfatul monoacid care se combină cu un ion H^+:

$HPO_4^- + H^+ = H_2PO_4$ – fosfatul disodic format este o formă de excreţie acidă puţin adaptabilă.

19.2. Evaluarea clinică a tulburărilor acido-bazice

Gazometria permite stabilirea diagnosticului de tulburare acido-bazică şi aprecierea caracterului metabolic sau ventilator prin măsurarea pH-ului, pCO_2 şi concentraţiei de (HCO_3^-) în sângele arterial. Valorile normale în sângele arterial sunt:

pH: 7,38 – 7,42
pCO_2: 36 – 44 mmHg
(HCO_3^-): 22 – 26 mmol/l

Acidoza este definită prin scăderea pH-ului sub 7,38, iar alcaloza prin creşterea pH-ului peste valorile de referinţă de 7,42. Variaţiile de pH sunt induse de alteraţii ale pCO_2 (reglate de ventilaţie) sau de modificări ale concentraţiei plasmatice a HCO_3^- (reglată de rinichi):

- anomalii primitive ale pCO_2: acidoză (pCO_2 crescută) sau alcaloză (pCO_2 scăzută) (acidoză sau alcaloză „respiratorie");
- anomalii primitive ale HCO_3^-: acidoză (HCO_3^- scăzut) sau alcaloză (HCO_3^- crescut) (acidoză sau alcaloză „metabolică").

Faţă de modificările primitive apar răspunsuri compensatorii renale sau respiratorii.

Tulburarea acido-bazică	pH	Modificarea primară	Modificare a secundară	Mecanism
Acidoza metabolică	< 7,40	↓ HCO_3^-	↓ pCO_2	Hiperventilaţie
Alcaloza metabolică	> 7,40	↑ HCO_3^-	↑ pCO_2	Hipoventilaţie
Acidoza respiratorie	< 7,40	↑ pCO_2	↑ HCO_3^-	↑ reabsorbţia HCO_3^-
Alcaloza respiratorie	> 7,40	↓ pCO_2	↓ HCO_3^-	↓ reabsorbţia HCO_3^-

Ionograma plasmatică aduce informaţii privind diagnosticul etiologic al unei acidoze metabolice prin calculul „găurii anionice" (GA). În plasmă, suma cationilor (sarcini pozitive) şi a anionilor (sarcini negative) este egală (principiul electroneutralităţii).

Na^+ şi K^+ reprezintă în jur de 95% din sarcinile pozitive (cationi), în timp ce HCO_3^- şi Cl^- reprezintă în jur de 85% (anioni). Normal, există în plasmă mai mulţi anioni nedozaţi (proteine plasmatice şi în mai mică măsură fosfaţi, sulfaţi şi alţi anioni organici) decât cationi nedozaţi (calciu şi magneziu). Această disparitate arbitrară între suma cationilor şi a anionilor reprezintă *gaura anionică*.

$GA = (Na^+) - [(Cl^-) + (HCO_3^-)]$. Valoarea normală GA este 12 ± 4 mEq/l, din care 11 mmol/l reprezintă sarcinile negative ale albuminei. Calculul GA trebuie ajustat pentru valorile albuminemiei (reducerea cu 4 mmol/l a GA pentru fiecare 10 g/l în minus albumină). O GA mai mare de 16 mEq/l traduce o retenţie de anioni nedozaţi.

19.2.1. *Acidozele metabolice (AM)*

Acidozele metabolice se caracterizează prin pH < 7,40 şi printr-o reducere primară a bicarbonatului plasmatic (HCO_3^-).

a. *Simptomele AM* sunt nespecifice. Centrul respirator cerebral este stimulat şi apare hiperventilaţia în încercarea de a compensa acidoza. Ca urmare, pacienţii vor prezenta grade variate de dispnee. Copiii pot prezenta greaţă, vărsături, apetit scăzut. Anamneza poate aduce informaţii utile pentru diagnosticul etiologic. Vârsta de debut şi istoricul familial de acidoză pot orienta diagnosticul spre boli ereditare cu debut în copilărie. Elemente importante orientative pentru diagnostic oferă anamneza pacientului:

- diaree: *pierderi gastrointestinale de HCO_3^-*;
- istoric de diabet zaharat, alcoolism, înfometarea prelungită: *acumularea de cetoacizi*;
- poliurie, sete, dureri epigastrice, vărsături: *cetoacidoză diabetică*;
- nicturie, poliurie, prurit, anorexie: *insuficienţă renală*;
- ingestia de droguri sau toxine: *salicilaţi, acetazolamidă, ciclosporină, etilen glicol, metanol*;
- simptome vizuale: *ingestie de metanol*;
- calculi renali: *acidoză tubulară renală sau diaree cronică*;
- tinitus: *supradozare de salicilaţi*.

Semnele clinice sunt uneori absente, în special în acidoza moderată şi cronică. Riscul vital apare la un pH ≤ 7,10. Manifestările clinice sunt în particular respiratorii, neurologice, hemodinamice:

- *Tulburări respiratorii*:
  - polipnee (FR > 20 respiraţii/min);
  - absenţa unei cauze cardiopulmonare;
  - hipocapnie ± hiperoxie (pO_2 crescută);

- *Tulburări neurologice*:
  - obnubilare;
  - convulsii;
- *Răsunet hemodinamic*:
  - diminuarea contractilităţii miocardice;
  - efect de vasodilataţie sistemică globală;
  - efect vasoconstrictor pulmonar;
  - pierderea eficacităţii aminelor presoare, dacă pH < 7;
- *Răsunetul hidroelectrolitic*:
  - pH < 7,38;
  - (HCO_3^-) < 22 mmol/l;
  - pCO_2 < 44 mmHg;
  - kaliemia variabilă (creşte în caz de insuficienţă renală, postmedicamentos);
  - cloremia este variabilă în funcţie de etiologie: (1) crescută – acidoze tubulare, pierderi digestive de bicarbonaţi, intoxicaţii cu derivaţi de acizi cloraţi; (2) normală – insuficienţă renală; (3) scăzută sau normală – exces de aport de acizi exogeni sau endogeni.

b. *Principalele cauze* ale acidozei metabolice în funcţie de *mecanism* sunt:

1. pierderea de bicarbonaţi: diaree, anastomoze ureterointestinale, acidoză tubulară proximală (tip II);
2. acumulare rapidă de acizi (corpii cetonici din cetoacidoză, acidul lactic din hipoxie, intoxicaţie acută exogenă cu salicilat, etilen glicol, metanol);
3. incapacitatea rinichiului de a excreta acizi în IRA sau IRC, defect de producţie de NH_4^+ (acidoză tubulară distală hiperkaliemică de tip IV), hipoaldosteronism, defect de secreţie de ioni de H^+ (acidoză tubulară distală tip I).

c. Acidoza metabolică este *clasificată* în:

A. acidoză metabolică cu *GA normală*;
B. acidoză metabolică cu *GA crescută*.

A. *Acidoză metabolică cu gaură anionică normală*

Cauzele acidozei metabolice cu GA normală (acidoze hipercloremice) sunt:

- pierderi gastrointestinale de HCO_3^-: diaree, fistulă enterocutanată (afectare pancreatică), drenaj intestinal al urinii, transplant de pancreas cu drenaj vezical; în aceste situaţii GA rămâne normală, deoarece pierderea de bicarbonaţi este înlocuită prin Cl^- pentru menţinerea electroneutralităţii;
- pierderi renale de HCO_3^-: acidoză tubulară renală proximală (tip II);
- insuficienţa secreţiei de H^+ la nivel renal: acidoză tubulară renală distală (tip I), acidoză tubulară renală de tip IV, insuficienţă renală;
- infuzie de acizi: clorură de amoniu, alimentaţie excesivă;
- alte cauze: expansiune de volum rapidă cu soluţie izotonică de NaCl.

Gaura anionică urinară

Cauzele renale ale pierderii de bicarbonat pot fi deosebite de *cauzele non-renale* prin măsurarea amoniuriei. În cursul acidozei hipercloremice, o excreţie urinară zilnică de amoniu < 1 mmol/kg este anormală şi indică rinichiul drept cauză principală a acestei anomalii. Deoarece determinarea amoniuriei este dificilă, se pot lua informaţii prin determinarea găurii anionice urinare (GAU):

$$GAU = Na\ urinar + K\ urinar - Cl\ urinar\ .$$

O GAU > 0 (echivalează cu o concentraţie urinară de NH_4^+ scăzută) semnează originea tubulară renală a acidozei, iar o GAU < 0 (echivalează cu o concentraţie urinară de NH_4^+ crescută) semnează originea extrarenală a acidozei.

Acidoza metabolică cu GAU negativă are drept principale cauze:

- pierderi gastrointestinale de bicarbonat: diaree, aspiraţii digestive joase;
- administrarea de cloruri: acidoze de diluţie (retenţie de clor în cursul unei insuficienţe cardiace sau după administrarea rapidă de soluţii saline izotonice pe cale i.v.);
- administrarea de clorură de amoniu sau de săruri clorurate de aminoacizi din cauza metabolizării lor în HCl;
- generarea de cantităţi mari de anioni organici: acid hipuric care provine din metabolismul toluenului (incidental prin inhalare) sau acidurie D-lactat în sindromul de ansă intestinală oarbă.

Acidozele metabolice cu GAU pozitivă sunt reprezentate de acidozele tubulare renale care definesc un grup de boli în care eliminarea încărcăturii acide este alterată disproporţionat faţă de reducerea filtrării glomerulare. Toate aceste afecţiuni sunt caracterizate prin acidoză metabolică hipercloremică cu gaură anionică normală. Sunt trei sindroame distincte: acidoza tubulară proximală (tip II), acidoza tubulară distală clasică (tip I) şi acidoza tubulară distală hiperkaliemică (tip IV).

a. *Acidoza tubulară proximală (tip II)* se caracterizează prin:

- defect de reabsorbţie a bicarbonatului la nivelul tubului proximal;
- excreţia urinară de ioni de H^+ este normală;
- pH urinar normal;
- alte anomalii ale reabsorbţiei proximale: glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie;
- se întâlneşte în mielom, nefropatii interstiţiale, toxice şi medicamentoase;
- hipokaliemie (bicarbonaţii sunt excretaţi în urină sub formă de săruri de K), agravată prin aport de alcaline.

Diagnosticul de acidoză tubulară proximală este suspectat la un pacient cu acidoză cu GA normală, hipokaliemie şi incapacitatea de acidifiere a urinii < 5,5 în condiţii stabile. În sprijinul diagnosticului pledează şi alte modificări, consecinţă a afectării reabsorbţiei tubulare: glucozuria (în condiţiile unei glicemii normale), hipofosfatemia, hipouricemia, proteinurie moderată. Dacă diagnosticul nu este sigur se poate încerca

un „test de provocare" (perfuzarea de $NaHCO_3$, 0,5-1 mmol/h/kg şi măsurarea HCO_3^- urinar). Creşterea concentraţiei serice de (HCO_3^-) peste pragul de reabsorbţie va antrena creşterea rapidă a pH-ului urinar > 7,5. Fracţia de excreţie a $NaHCO_3$ (normal < 5%) va creşte la > 15-20%, pe măsură ce concentraţia plasmatică a (HCO_3^-) se apropie de normal.

Tratamentul acestor pacienţi este uneori dificil. Frecvent, corecţia acidozei nu este posibilă chiar cu cantităţi mari de (HCO_3^-) (3-5 mmol/kg/zi), deoarece aceste soluţii alcaline sunt rapid excretate prin urină. În plus antrenează pierderi renale de potasiu. Diureticele economisitoare de potasiu pot limita aceste pierderi.

b. *Acidoza tubulară distală tip I* se caracterizează prin:

- defect de excreţie de ioni de H^+ la nivelul tubului distal, prin diminuarea activităţii pompei H^+-ATP-aza, ceea ce antrenează o regenerare insuficientă a (HCO_3^-);
- pH urinar > 5,5;
- hipercalciurie secundară unei anomalii în reabsorbţia calciului;
- cauze: (1) *primară*, idiopatică sau familială; (2) *secundară*: boli autoimune, boli genetice, nefrocalcinoze, nefropatii tubulointerstiţiale, toxice, medicamentoase;
- hipokaliemie, corijată prin aport de alcaline.

Diagnosticul de acidoză tubulară distală este suspectat la pacienţi cu acidoză hipercloremică şi GA normală, hipokaliemie şi incapacitatea de a scădea maximal pH-ul urinar. Tratamentul acestei perturbări constă în administrarea de alcali în cantităţi egale cu producţia zilnică de acizi (1-2 mmol/kg/zi). La pacienţi cu deficit sever de potasiu, corecţia cu bicarbonat poate antrena temporar scăderea mai marcată a K^+ extracelular, cu manifestări simptomatice. De aceea se impune corecţia deficitului de K^+, înainte de corecţia acidozei. Citratul de potasiu este forma preferată pentru pacienţii cu hipokaliemie persistentă sau cei care asociază litiază renală.

c. *Acidoza tubulară distală hiperkaliemică de tip IV*

- anomalia este legată de inhibiţia amoniogenezei; hipoaldosteronismul sau insensibilitatea tubului renal la aldosteron ar genera hiperkaliemia, responsabilă de inhibiţia amoniogenezei;
- se întâlneşte mai frecvent la adult;
- se caracterizează prin pH urinar acid şi hiperkaliemie;
- cauze:
  - *deficit mineralocorticoid* care poate evolua cu:
    - renină scăzută, aldosteron scăzut, situaţie întâlnită în: diabet zaharat, droguri (AINS, betablocante, ciclosporina),
    - renină crescută, aldosteron scăzut, asociată cu: distrucţie adrenală, droguri (IEC, blocanţi ai receptorilor Ag II, heparina);
  - *insensibilitatea tubului distal la aldosteron*: droguri (spironolactonă, tramteren, amilorid), nefropatie interstiţială, amiloidoză, absenţa sau deficienţa receptorilor pentru aldosteron.

Majoritatea pacienţilor cu această perturbare nu necesită tratament, dacă nu intervine o afecţiune intercurentă care ar exacerba hiperkaliemia. Corectarea hiperkaliemiei reprezintă obiectivul principal. Această corecţie antrenează în majoritatea situaţiilor corecţia simultană a acidozei. Corecţia hiperkaliemiei permite ca producţia de NH_4^+ să crească, creând posibilitatea de tamponare a acidităţii distale. În situaţiile cu deficit de aldosteron, se pot administra intermitent mineralocorticoizi (fludrocortizon 0,1 mg/zi). Ca alternativă, poate fi administrat un diuretic thiazidic sau de ansă. Aceste diuretice cresc oferta de Na la nivel distal şi în consecinţă stimulează secreţia de H^+ şi K^+ în tubul colector. Pentru tratamentul acidozei şi hiperkaliemiei pot fi folosite soluţiile alcaline ($NaHCO_3$) cu monitorizarea status-ului volemic al pacientului.

d. *Acidoza metabolică de tip III* asociază o acidoză tubulară tip I cu acidoză tubulară tip II.

B. *Acidoză metabolică cu gaură anionică crescută*

Aceasta (> 16 mEq/l) apare ca o consecinţă a producţiei endogene sau suprasarcină exogenă acută de ioni de H^+ (care provine dintr-un anion nedozat). Această formă de acidoză se întâlneşte în următoarele situaţii:

- insuficienţă renală severă: anionii nedozaţi sunt sulfaţi, fosfaţi, hipuraţi;
- cetoacidoză (diabet, înfometare, aport de alcool);
- acidoză lactică (hipoxie tisulară, biguanide, insuficienţă hepatocelulară);
- intoxicaţii (metanol, etilen glicol, supradozaj de aspirină).

a. *Cetoacidoza* diabetică

Se caracterizează prin: acidemie severă (pH < 7,15), hiperglicemie, depleţia volumului fluidului extracelular, scăderea rezervelor de K, în ciuda concentraţiilor serice normale sau crescute ale potasiului. Acidoza cu GA crescută se produce prin generarea de cetoacizi (produşi prin oxidarea incompletă a acizilor graşi). Diagnosticul se pune în contextul unui diabet zaharat care prezintă: tahipnee, poliurie, polidipsie, acidemie severă, test pozitiv pentru cetone în urină efectuat cu bandeleta reactivă.

b. *Acidoza L lactică* (lactacidemia > 2 mmol/l)

Cauza cea mai obişnuită a acidozei L lactice este hipoxia tisulară. Poate evidenţia, de asemenea, o anomalie a metabolismului acidului piruvic indusă de biguanide la un diabetic, mai ales în condiţii de insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică asociată, sau poate complica stări de şoc, hipoxie acută severă, boala hepatică severă, DZ, diferite malignităţi, circulaţie extracorporeală cu hipotermie. Acidoza lactică poate fi indusă de toxine sau medicaţii (phenformin, etanol). Rar, se descriu forme ereditare.

c. *Cetoacidoza alcoolică*

Apare la alcoolici cronici, după consum prelungit de băuturi alcoolice cu aport caloric diminuat. Cetogeneza rezultă din efectele combinate ale starvaţiei şi etanolului.

Pacienţii prezintă greaţă, vărsături şi dureri abdominale. Se decelează acidoza cu GA crescută ± alcaloză metabolică prin vărsături şi alcaloză respiratorie. Frecvent, apar depleţia de volum a fluidului extracelular, hipoglicemie, sângerări gastrointestinale sau pancreatită acută.

d. *Acidoza uremică*

Apare în IRA sau IRC avansată (Cl_{cr} < 25 ml/min). În insuficienţa renală incipientă şi moderată cel mai frecvent, GA este normală. Acidoza cu GA normală rezultă din insuficienţa eliminării renale a ionilor de H^+ prin deficit de producere şi excreţie a NH_4^+. Pe măsură ce rata filtrării glomerulare scade, GA creşte, din cauza retenţiei anionilor nedozabili: sulfaţi, fosfaţi şi anionii organici.

e. *Intoxicaţia cu etilen glicol*

Apare după consumul accidental sau în scop de sinucidere de antigel sau lichid de radiator. Frecvent, pacientul este consumator cronic de alcool. Etilen glicolul este metabolizat de alcool dehidrogenază în compuşi foarte toxici care produc:

- acidoză cu GA crescută;
- afectarea acută a SNC: ataxie, confuzie, convulsii şi comă;
- IRA;
- cristale de oxalat de Ca în urină (acidul oxalic este un compus toxic).

f. *Tratamentul acidozelor metabolice*

Se urmăresc două obiective:

- cercetarea şi tratamentul cauzei,
- administrarea de soluţii alcalinizante.

Acidozele acute sunt urgenţe vitale atunci când pH < 7,10 sau bicarbonatemia < 8 mmol/l, deoarece pot antrena diminuarea debitelor cardiace şi tisulare, rezistenţă la acţiunea aminelor vasopresoare, aritmii ventriculare, inhibiţia metabolismului celular, comă.

Cetoacidoza diabetică răspunde bine la terapia cu insulină, hidratare şi potasiu. Acest tratament corectează hiperglicemia, cetoacidoza, acidemia şi deficitul de potasiu. Deoarece cetoacizii circulanţi vor fi convertiţi spre (HCO_3^-) de către ficat prin insulinoterapie şi hidratare (ameliorând cetoza), această terapie echivalează cu „aport potenţial de HCO_3^-". După terapia adecvată a cetoacidozei, concentraţia de (HCO_3^-) şi pH-ul cresc pe măsură ce gaura anionică scade. Pentru acest motiv, la majoritatea pacienţilor nu se recomandă bicarbonat. În ciuda depleţiei de potasiu, concentraţia de potasiu poate fi fals-normală sau chiar crescută, cauzată de deficitul în insulină şi hipertonicitate. Tratamentul cetoacidozei tinde să scadă rapid concentraţia potasiului seric care pătrunde în celule prin corectarea pH-ului şi a hipertonicităţii.

Acidoza L lactică impune tratamentul afecţiunii de fond (şoc, sepsis). Administrarea de soluţii alcalinizante nu controlează cauza subiacentă a acidozei lactice,

dar în situaţia când pH-ul este < 7,10, terapia cu alcali este utilă pentru protecţie împotriva efectelor periculoase ale acidemiei severe.

Acidoza alcoolică: tratamentul constă în administrarea de soluţii glucozate 5% şi soluţii saline pentru corecţia cetozei şi depleţiei de volum a fluidului extracelular. Este importantă suplimentarea cu KCl care va trebui efectuată înainte de administrarea glucozei (glucoza stimulează eliberarea de insulină care va accentua hipokaliemia). La alcoolicii cronici subnutriţi, la glucoză se va asocia tiamină, pentru a nu precipita encefalopatia alcoolică.

În intoxicaţia cu *etilen glicol* se indică: administrarea de etanol (împiedică conversia etilen glicolului în produşi toxici), dializă pentru îndepărtarea etilen glicolului, chiar înainte de instalarea IRA, bicarbonat în cazurile severe de acidoză (deoarece anionii generaţi de etilen glicol nu sunt convertiţi în HCO_3^-).

Tratamentul intoxicaţiei cu *metanol* beneficiază de acelaşi tratament ca şi pentru etilen glicol.

Aportul de bicarbonat este justificat când acidoza metabolică este asociată unei hiperkaliemii ameninţătoare cum ar fi: rabdomioliză, în caz de pierdere de bicarbonat (diaree) sau eventual în cazul unei acidoze mixte (epuizarea pacientului care nu mai reuşeşte să compenseze prin hiperventilaţie, în particular în cetoacidozele diabetice).

Bicarbonatul de Na (1 g de bicarbonat de Na conţine 12 mmol de Na) se poate administra:

- per os (3-6 g/zi sub formă de gelule sau apă bicarbonatată);
- intravenos soluţie izotonică de 14‰ (168 mmoli), sau, excepţional, soluţie hipertonică 42‰ (504 mmoli), sau molară 84‰ (1.008 mmoli). Obiectivul tratamentului este de a aduce pH la > 7,20 şi bicarbonatul în jur de 14-16 mmoli/l în 4-6 ore;
- calculul aproximativ al cantităţii de bicarbonat (Q);

$$Q\ (\text{mmoli}) = G \times 60\% \times (16\ \text{mmol/l} - \text{bicarbonatul actual})$$

- aportul de bicarbonat de Na poate expune la risc de hiperhidratare extracelulară (mai ales la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau insuficienţă renală oligo-anurici). Aportul de bicarbonat de Na corijează pH-ul plasmatic, dar creşte pCO_2 tisulară. CO_2 difuzează mai rapid decât protonii şi antrenează o acidoză intracelulară „paradoxală" cu consecinţe clinice controversate. Producţia crescută de CO_2 care urmează a fi eliminat prin plămâni reprezintă un element de risc la un pacient neventilat;
- se poate administra THAM (trihidroxietilaminometan) – tampon aminat care fixează protonii generând bicarbonat fără a produce CO_2;
- alcalinizarea suprimă inhibiţia 6-fosfo-fructokinazei, stimulează glicoliza şi producţia de lactat şi corpi cetonici, cu efect negativ în caz de acidoză lactică sau acido-cetoză;
- în cazul cetoacidozei diabetice, insulinoterapia şi rehidratarea sunt esenţiale.

Epurarea extrarenală este indispensabilă dacă perfuzia cu bicarbonat este imposibilă (supraîncărcare sodată), sau în stările de şoc cu acidoză lactică, sau în caz de intoxicaţii (etilen glicol, metanol).

Acidozele cronice de origine renală (vezi acidozele renale)

Tratamentul acestor acidoze este necesar pentru a preveni pe termen lung litiaza renală, nefrocalcinoza, demineralizarea osoasă şi la copil întârzierea în creştere. În acidoza tubulară proximală de tip II şi distală de tip I, se recomandă săruri alcaline de sodiu sau potasiu (bicarbonat sau citrat) în funcţie de anomalia predominantă. Pentru acidozele tubulare hiperkaliemice tratamentul va conţine : răşini schimbătoare de ioni (kayexalate), furosemid, fludrocortizon în caz de insuficienţă suprarenală. În acidoza din insuficienţa renală cronică se recomandă menţinerea nivelului bicarbonatului la ≥ 25 mmol/l prin aport de bicarbonat de sodiu 1-6 g/zi.

19.2.2. *Acidoza respiratorie*

Acidoza respiratorie este definită prin scăderea pH-ului plasmatic (pH < 7,38) ca urmare a creşterii pCO_2 (pCO_2 > 44 mmHg). Cauza acidozei respiratorii este reprezentată de hipoventilaţia alveolară. Hipoventilaţia alveolară poate fi *acută*, situaţie în care intervin doar sistemele tampon, sau *cronică*, când intervine compensarea metabolică renală.

Hipercapnia acută poate apărea în obstrucţia căilor aeriene, depresie respiratorie (morfină, hipnotice, leziune nervoasă), miastenie, sindrom Guillain-Barré, maladii restrictive (pneumopatie, pneumotorax).

Hipercapnia cronică se întâlneşte în BPOC, sindromul somn-apnee, obezitate, maladii restrictive (fibroză pulmonară, deformări ale cutiei toracice). Manifestările clinice ale hipercapniei acute sunt HTA, transpiraţii, cefalee, confuzie, somnolenţă. Hipercapnia cronică este puţin simptomatică, bicarbonatul crescând de o manieră cronică ; corecţia brutală poate duce la alcaloză metabolică.

Tratamentul acidozei respiratorii este în special etiologic. Se pot utiliza oxigenoterapia sau ventilaţia artificială.

19.2.3. *Alcaloza metabolică*

Alcaloza este o tulburare acido-bazică, definită prin creşterea pH-ului arterial > 7,42. Alcaloza este *metabolică* atunci când concentraţia plasmatică de bicarbonat este crescută > 27 mmol/l. Compensator se preoduce creşterea pCO_2.

a. O alcaloză metabolică rezultă din două *mecanisme* complementare :

- creşterea bicarbonatului plasmatic prin pierdere crescută de (H^+) pe cale digestivă sau renală, aport excesiv de bicarbonat, diminuarea spaţiului de distribuţie a bicarbonaţilor ;

- scăderea excreţiei renale de bicarbonaţi secundară unei diminuări a filtratului glomerular sau unei creşteri a reabsorbţiei induse de hipovolemie, hipokaliemie, depleţie clorurată.

b. *Diagnostic*

Alcaloza metabolică nu are semne clinico-biologice specifice; acestea trebuie cercetate în corelaţie cu un context evocator (tratament diuretic, abuz de laxative, vărsături repetate sau aspiraţie gastrică, depleţie potasică severă, hipercorticism sau hipermineralocorticism).

Manifestările clinice ale alcalozei metabolice sunt de intensitate variabilă, în funcţie de gradul alcalozei:

- manifestări din partea SNC: cefalee, confuzie, somnolenţă, comiţialitate;
- cardiovasculare: aritmii, potenţializarea toxicităţii digitalicelor;
- respiratorii: hipoventilaţia alveolară (hipoxemie, hipercapnie) poate agrava starea pulmonară şi neuropsihică a bolnavilor cu insuficienţă respiratorie cronică;
- neuromusculare: parestezii, semnul Chvostek, semnul Trousseau, slăbiciune musculară;
- renale: poliurie, polidipsie, tulburări în concentraţia urinii;
- metabolice: scăderea calciului total şi ionizat, hipokaliemie (consecinţă a transferului potasiului din sectorul extracelular spre celule şi a hiperkaliuriei), hipomagnezemie, hipofosfatemie.

Bilanţul hidroelectrolitic arată:

- gazometria: pH > 7,42, (HCO_3^-) > 26 mmol/l, pCO2 > 44 mmHg;
- hipokaliemie indusă de alcaloză (kaliemia scade cu 0,4 mmol/l prin creşterea cu 0,1 a pH-ului);
- deshidratare extracelulară: hemoconcentraţie, natremie normală sau scăzută, insuficienţă renală funcţională;
- hipocloremie, clorurie variabilă (în funcţie de etiologie).

c. Principalele *cauze* de alcaloză metabolică

1. *Alcaloză prin aport excesiv de alcaline*:

- sindromul lapte-alcaline din tratamentul ulcerului gastroduodenal;
- aport excesiv de bicarbonat sau rebound după corecţia unei acidoze metabolice sau a unei hiperkaliemii;
- administrarea combinată de antiacide non-absorbabile şi de răşini schimbătoare de ioni;
- după transfuzii cu cantităţi mari de sânge, anticoagulate cu citrat sau după plasmă proaspăt congelată şi citratată, utilizată pentru schimburi plasmatice.

2. *Defect de eliminare renală*:

- alcaloza metabolică posthipercapnică este legată de incapacitatea rinichiului de a elimina rapid bicarbonatul acumulat când se corectează rapid o hipercapnie

- scăderea excreţiei renale de bicarbonaţi secundară unei diminuări a filtratului glomerular sau unei creşteri a reabsorbţiei induse de hipovolemie, hipokaliemie, depleţie clorurată.

b. *Diagnostic*

Alcaloza metabolică nu are semne clinico-biologice specifice; acestea trebuie cercetate în corelaţie cu un context evocator (tratament diuretic, abuz de laxative, vărsături repetate sau aspiraţie gastrică, depleţie potasică severă, hipercorticism sau hipermineralocorticism).

Manifestările clinice ale alcalozei metabolice sunt de intensitate variabilă, în funcţie de gradul alcalozei:

- manifestări din partea SNC: cefalee, confuzie, somnolenţă, comiţialitate;
- cardiovasculare: aritmii, potenţializarea toxicităţii digitalicelor;
- respiratorii: hipoventilaţia alveolară (hipoxemie, hipercapnie) poate agrava starea pulmonară şi neuropsihică a bolnavilor cu insuficienţă respiratorie cronică;
- neuromusculare: parestezii, semnul Chvostek, semnul Trousseau, slăbiciune musculară;
- renale: poliurie, polidipsie, tulburări în concentraţia urinii;
- metabolice: scăderea calciului total şi ionizat, hipokaliemie (consecinţă a transferului potasiului din sectorul extracelular spre celule şi a hiperkaliuriei), hipomagnezemie, hipofosfatemie.

Bilanţul hidroelectrolitic arată:

- gazometria: pH > 7,42, (HCO_3^-) > 26 mmol/l, pCO2 > 44 mmHg;
- hipokaliemie indusă de alcaloză (kaliemia scade cu 0,4 mmol/l prin creşterea cu 0,1 a pH-ului);
- deshidratare extracelulară: hemoconcentraţie, natremie normală sau scăzută, insuficienţă renală funcţională;
- hipocloremie, clorurie variabilă (în funcţie de etiologie).

c. Principalele *cauze* de alcaloză metabolică

1. *Alcaloză prin aport excesiv de alcaline*:

- sindromul lapte-alcaline din tratamentul ulcerului gastroduodenal;
- aport excesiv de bicarbonat sau rebound după corecţia unei acidoze metabolice sau a unei hiperkaliemii;
- administrarea combinată de antiacide non-absorbabile şi de răşini schimbătoare de ioni;
- după transfuzii cu cantităţi mari de sânge, anticoagulate cu citrat sau după plasmă proaspăt congelată şi citratată, utilizată pentru schimburi plasmatice.

2. *Defect de eliminare renală*:

- alcaloza metabolică posthipercapnică este legată de incapacitatea rinichiului de a elimina rapid bicarbonatul acumulat când se corectează rapid o hipercapnie

cronică; creşte reabsorbţia de (HCO_3^-) şi scade reabsorbţia de Cl^-. Ventilaţia asistată la aceşti pacienţi scade rapid pCO_2, în timp ce eliminarea renală este întârziată cu câteva zile. Se realizează o alcaloză metabolică sangvină şi o acidoză cerebrală acută care poate antrena tulburări neurologice severe. Alături de ventilaţia asistată care corectează pCO_2 este necesară înlocuirea pierderilor de clor; dacă aceste pierderi nu sunt corectate, alcaloza posthipercapnică poate persista.

3. *Alcaloze metabolice sensibile la clor* se însoţesc de deshidratare extracelulară şi clorurie scăzută. Această perturbare se caracterizează prin *contracţia volumului circulant eficace*[1] şi stimularea sistemului renină-angiotensină prin hipovolemie. Clinic, tensiunea arterială este normală sau scăzută cu hipotensiune ortostatică. Frecvent, apar hipokaliemie şi hipoaldosteronism secundar. Se întâlneşte în:

- pierderi acide digestive prin vărsături, aspiraţie naso-gastrică, tumori viloase colonice sau rectale (secreţie bogată în clor şi potasiu);
- pierderi acide pe cale urinară după diuretice thiazidice şi de ansă care cresc secreţia de (H^+) şi de (K^+) la nivelul tubului distal ca urmare a reabsorbţiei crescute de Na la acest nivel prin hiperaldosteronism secundar. Secreţia de ioni de H^+ este responsabilă de generarea crescută de ioni de bicarbonat.

---

1. Pierderile de fluide şi de NaCl duc la contracţie volemică (depleţia fluidului extracelular) şi stimularea secreţiei de renină şi aldosteron. Are loc o reducere a RFG şi o reabsorbţie crescută de HCO_3^- la nivelul tubului renal. În timpul vărsăturilor, la schimb cu clorul (care se elimină prin vărsături), se produce un adaos în plasmă de HCO_3^-. Bicarbonatul ultrafiltrat depăşeşte capacitatea de reabsorbţie a tubului proximal. Excesul de bicarbonat ajunge în tubul distal, unde secreţia de K^+ este crescută prin intervenţia aldosteronului şi prin oferta de bicarbonat reabsorbit insuficient în tubul proximal. Astfel, hipokaliemia produsă are o cauză mai mult renală, decât prin pierderi gastrointestinale de potasiu. Hipokaliemia are efecte selective asupra reabsorbţiei de bicarbonat şi producţiei de amoniu. Hipokaliemia creşte dramatic activitatea H^+-K^+-ATP-azei în tubul colector cortical favorizând reabsorbţia K^+, pe seama unei excreţii crescute nete de acid şi a absorbţiei de bicarbonat.
   Hipokaliemia creşte, de asemenea, producţia de amoniu independent de status-ul acido-bazic, care, în condiţiile unei secreţii crescute de H^+, duce la secreţie crescută de amoniu şi adaos de bicarbonat nou în tubul colector. Astfel hipokaliemia joacă un rol important în răspunsul maladaptativ al rinichiului în menţinerea acidozei. Din cauza contracţiei volemice şi hipocloremiei, Cl^- este avid conservat de rinichi, concentraţia urinară a clorului fiind foarte scăzută. Corecţia cu soluţie izotonă de NaCl a contracţiei de volum şi refacerea deficitului de K^+ corectează tulburarea acido-bazică.
   La nivel renal, diureticele (thiazide şi diuretice de ansă) induc eliminarea de cloruri şi diminuează volumul fluidului EC, fără modificarea bicarbonatului total din organism. Administrarea cronică de diuretice tinde să genereze alcaloză metabolică prin creşterea eliminării (ofertei distale) de sare, astfel că secreţia de K^+ şi H^+ este stimulată. Alcaloza este menţinută prin persistenţa contracţiei volemice, hiperaldosteronism secundar, deficienţă de K^+ şi activarea H^+-K^+-ATP-azei, pe măsură ce administrarea de diuretice continuă. Corectarea alcalozei este realizată prin soluţie salină izotonică prin corecţia depleţiei de volum şi a deficitului de K.

4. *Alcalozele metabolice insensibile la clor* se caracterizează prin absenţa deshidratării extracelulare, clorurie variabilă şi uneori hipertensiune arterială. Cauze:

- hiperaldosteronism primar;
- sindromul Cushing;
- depleţie potasică;
- tubulopatii congenitale (sindroamele Bartter, Gitelman), hipomagneziemie, hipercalcemie.

Excesul de aldosteron şi alţi mineralocorticoizi produc alcaloză metabolică prin stimularea H^+-ATP-azei şi a canalelor epiteliale de Na din tubul colector. Retenţia de Na care rezultă determină hipertensiune şi creşte totodată oferta de sodiu către nefronul distal facilitând în continuare secreţia de H^+ şi K^+. Alcaloza metabolică este moderată [(HCO_3) are valori de 30-35 mmol/l] şi se asociază cu hipokaliemie severă (< 3,0 mmol/l). Hiperaldosteronismul primar este cea mai importantă cauză de alcaloză rezistentă la clor.

Sindromul Bartter şi sindromul Gitelman sunt două tulburări ereditare manifestate prin alcaloză rezistentă la clor, dar fără hipertensiune. Sindromul Gitelman apare mai târziu în viaţă şi asociază în plus faţă de sindromul Bartter, hipomagneziemia şi hipocalciuria. În aceste sindroame, din cauza unor mutaţii genetice, este inactivat cotransportorul Na, Cl, thiazidic senzitiv din partea iniţială a tubului distal, ducând la alcaloză metabolică şi hipokaliemie (sindrom Gitelman) şi cotransportorul Na^+-K^+-$2Cl^-$ de la nivelul porţiunii ascendente Henle (în sindromul Bartter).

d. *Tratamentul alcalozelor metabolice*

Tratamentul alcalozei metabolice necesită în primul rând corecţia factorului care a declanşat şi a menţinut alcaloza. La aceasta se asociază tratamentul simptomatic:

În cazul *alcalozelor sensibile la clor* care se însoţesc de deshidratare extracelulară:

- se va administra intravenos soluţie de NaCl care va corecta atât alcaloza, cât şi depleţia de volum;
- se va corecta carenţa de magneziu şi carenţa severă de potasiu; pierderile de potasiu vor fi înlocuite prin administrare intravenoasă sau orală; în alcaloza moderată cauzată de pierderi gastrointestinale de Cl^-, pierderile de K^+ sunt de 200-400 mmol;
- oprirea tratamentului diuretic sau prin aspiraţie naso-gastrică;
- dacă drenajul naso-gastric trebuie continuat, pierderile de acid pot fi reduse prin administrarea de droguri care inhibă secreţia de acid gastric (famotidină sau omeprazol);
- administrarea de NaCl nu se impune totdeauna la pacienţii cu alcaloză metabolică indusă de diuretice, dacă nu sunt prezente semnele clinice de depleţie volemică. Se va suplimenta oral aportul de KCl şi se pot asocia diuretice economisitoare de potasiu (amilorid, triamteren sau spironolactonă).

În *alcalozele insensibile la clor*:

- în hiperaldosteronismul primar, alcaloza poate fi diminuată prin restricţie de NaCl în dietă, suplimentarea aportului de K, administrarea de spironolactonă (inhibitor competitiv de aldosteron);
- în sindromul Gitelman, alături de aport de potasiu, se va administra magneziu, iar în sindromul Bartter administrarea AINS poate minimaliza pierderile renale de clor;
- la pacienţii cu alcaloză metabolică, insuficienţă cardiacă şi supraîncărcare volemică se poate administra acetazolamidă (diuretic inhibitor de anhidrază carbonică, care va creşte excreţia urinară de bicarbonaţi) (0,50–0,75 g/24 h, timp de 2-3 zile) asociată cu administrarea de potasiu; acetazolamida este eficientă când funcţia renală este normală; ea poate să accentueze pierderile urinare de K şi deci hipokaliemia;
- soluţii acidifiante: clorhidrat de arginină;
- suprimarea sursei de exces de mineralocorticoizi (suprarenalectomie în adenomul adrenal sau tratamentul sindromului Cushing) sau tratament simptomatic cu spironolactonă (la pacienţii cu hiperplazie bilaterală adrenală).

Tratamentul *alcalozelor metabolice la pacienţii cu supraîncărcare volemică* şi la cei cu insuficienţă renală este complex. Hemodializa standard sau dializa peritoneală sunt mai puţin utile, deoarece concentraţia de alcali în baia de dializă este de 35-40 mmol/l. În insuficienţa renală se poate efectua dializă cu un dializat cu concentraţie redusă de bicarbonat sau se preferă alte forme de substituţie renală precum CVVH (*continuous venovenous hemofiltration*) sau dializă continuă SLED (*slow low-efficiency dialysis*) cu bicarbonatul din dializat ajustat la 23 mmol/l. În situaţiile ameninţătoare de viaţă se poate folosi HCl diluat (0,1 N HCl) în unităţile de terapie intensivă în scopul de a reduce (HCO_3^-).

19.2.4. *Alcaloza respiratorie*

Alcaloza respiratorie sau hipocapnia primară este tulburarea acido-bazică iniţiată de reducerea presiunii CO_2 în fluidele corpului şi este consecinţa unei hiperventilaţii alveolare cu eliminarea de CO_2 peste cantitatea produsă. Secundar se produce scăderea bicarbonatului plasmatic. În hiperventilaţiile acute intervine compensarea prin sistemele-tampon, în timp ce în hiperventilaţia cronică diminuează excreţia acidă la nivel renal. Embolia pulmonară este cauza principală a hiperventilaţiei acute. Hiperventilaţia cronică poate fi de origine centrală sau poate fi întâlnită în disfuncţii ale ventilaţiei mecanice.

Tratamentul se adresează în principal cauzei, atunci când este posibil, iar tratamentul simptomatic comportă ventilaţia mecanică.

Acidoza/alcaloza respiratorie

Normal pCO_2 este menţinută între 39 şi 41 mmHg prin ventilaţie.

Ventilaţia este reglată prin:

- chemoreceptorii cerebrali sensibili pCO_2, pO_2 şi pH;
- chemoreceptorii arteriali, mecanoreceptorii pulmonari.

Acidoza şi alcaloza respiratorie sunt secundare unei anomalii primitive la nivelul aparatului respirator:

Acidoză respiratorie

pH < 7,38
pCO_2 > 40 mmHg
HCO_3^- < 24 mmHg

Hipercapnie acută:
- obstrucţia căilor aeriene
- depresie respiratorie (morfină, hipnotice, leziune nervoasă)
- afectare neuromusculară (miastenie, Guillain-Barré)
- boli restrictive (pneumopatie, pneumotorax)

Hipercapnie cronică:
- BPOC, sindrom de apnee – somn, obezitate
- boala Charcot
- boli restrictive (fibroză pulmonară, deformări toracice)

Alcaloză respiratorie

pH > 7,38
pCO_2 < 40 mmHg
HCO_3^- < 24 mmHg

Hipocapnie acută:
- hipoxie +++, anxietate, durere, sepsis
- AVC, infecţie neurologică
- intoxicaţie cu aspirină
- embolie pulmonară
- edem pulmonar acut

Hipocapnie cronică:
- altitudine mare
- insuficienţă hepatică cronică
- sarcină
- afecţiuni ale SNC

Semne de hipercapnie acută:

- HTA, transpiraţii, cefalee, confuzie, somnolenţă.

Semne de hipercapnie cronică:

- semne puţine, dar HCO_3^- este crescut în mod cronic, nu se face corecţie brutală din cauza riscului de alcaloză metabolică.

Semne de hipocapnie acută:

- risc de aritmii, parestezii, crampe, sincopă, convulsii.

Semne de hipocapnie cronică:

- simptome minore, bicarbonatul scade cronic, nu se face corecţie brutală.

Tratamentul este în principal etiologic. Se asociază oxigenoterapia şi ventilaţia artificială. În caz de hipocapnie acută, se poate face sedarea pacientului.

Bibliografie

- Mitch WE. Metabolic and clinical consequences of metabolic acidosis. *J Nephrol* 2006 Mar-Apr. : S70-5.
- Moulin B, Peraldi MN (eds.). *Nephrologie*. Ellipses, Paris 2005
- Palmer BF, Alpern R. Normal acid-base balance and metabolic acidosis. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg 2003
- Reddy A. Essentials of renal physiology. East Hanover, College Book Publishers 1999.

Capitolul 20

Rinichiul şi sarcina

Maria Covic, Adrian Covic

Afecţiunile renale decelate la femeia gravidă indiferent de originea lor, au fost considerate factori de risc vital pentru copil şi pentru mamă. Cu toate acestea, actualmente, majoritatea gravidelor având o nefropatie pot avea o evoluţie favorabilă fără risc pentru mamă sau copil datorită unei abordări diagnostice şi terapeutice mai eficace.

20.1. Modificări fiziologice

În cursul sarcinii, rinichii sunt măriţi în volum, aproximativ cu 1 cm pe axul mare; această creştere este legată de creşterea perfuziei renale şi a spaţiului interstiţial. Se remarcă, de asemenea, o dilatare a căilor urinare, calice, bazinet, uretere, mai accentuată pe dreapta, legată de compresiunea ureterelor de către uterul gravid. Consecinţa acestei dilataţii este staza urinară în căile excretoare care favorizează infecţia urinară înaltă cu risc de pielonefrită. Sarcina normală se însoţeşte de modificări ale hemodinamicii generale şi ale hemodinamicii renale. Se produce o *creştere a debitului cardiac* (DC) care asigură o perfuzie sporită a arterelor uterine odată cu progresia sarcinii, aceasta facilitând dezvoltarea fetală normală.

La nivel renal, modificările cele mai evidente constau în *creşterea cu 30-50% a debitului filtrării glomerulare (DFG) şi a debitului sangvin renal (DSR)*. Această creştere este precoce, persistă până în ultima lună de sarcină şi se traduce prin creşterea clearance-ului de creatinină până la 160-180 ml/min. Aceste modificări sunt consecinţa expansiunii volumului extracelular şi creşterii DC.

Funcţiile tubulare suferă modificări care se exprimă prin: glicozurie, amino-acidurie, creşterea clearance-ului de acid uric. Uricemia se diminuează în cursul sarcinii şi este un indicator important de supraveghere în cursul HTA gravidice. Datorită creşterii DFG, proteinuria poate creşte fiziologic până la 300 mg/24 h.

Sarcina se caracterizează prin retenţie de Na şi H_2O. La finalul sarcinii se constată:

- bilanţ sodat pozitiv (500-900 mmol Na);
- bilanţ hidric pozitiv (6-8 l H_2O);

- creşterea în greutate totală incluzând şi fătul este 12-14 kg;
- bilanţul sodat este influenţat de hormonii antinatriuretici: aldosteron, dezoxicorticosteron, estrogeni, cortizol, prolactină.

20.2. Modificările presiunii arteriale în sarcină

În cursul sarcinii normale, debitul cardiac creşte şi presiunea arterială se diminuează. Această diminuare este legată de o vasodilataţie periferică (favorizată de progesteron şi prostaglandine vasodilatatoare sintetizate de uterul gravid). Scăderea TA este constantă în cursul primelor 6 luni. În ultimul trimestru, presiunea arterială revine la valorile absolute înregistrate înainte de sarcină.

20.3. HTA la gravide

HTA în cursul sarcinii este definită prin: *PAS ≥ 140 mmHg şi/sau PAD ≥ 90 mmHg la două măsurători efectuate la femeia în decubit lateral stâng.*

Societatea internaţională pentru studiul HTA în sarcină clasifică HTA la gravide în:

1. HTA gravidică: presiunea arterială normală înainte de sarcină, proteinurie ≤ 300 mg/24 h; apare după 20 de săptămâni de amenoree;
2. preeclampsia (toxemia): presiunea arterială normală înainte de sarcină, proteinurie ≥ 300 mg/24 h ;
3. HTA cronică: HTA înainte de sarcină, proteinurie ≤ 300 mg/24 h;
4. preeclampsie supraadăugată: HTA înainte de sarcină, proteinurie ≥ 300 mg/24 h.

Preeclampsia (toxemia gravidică)

1. *Epidemiologie*

Boala nu se asociază cu antigenele leucocitare umane, dar pare a fi legată de existenţa unei gene recesive. Riscul de boală este mai mare la femeile cu diabet zaharat, HTA esenţială, obezitate, afecţiuni renale preexistente, boli ale ţesutului conjunctiv, rasă neagră.

2. *Fiziopatologie*

În sarcina normală celulele trofoblastului invadează pătura musculară a arteriolelor spirale, transformându-le în vase de capacitanţă, capabile să asigure un debit placentar mai mare şi având capacitate vasoconstrictoare diminuată. La femeile care dezvoltă preeclampsie această modificare este mai redusă, sau absentă. Rezultă o vasoconstricţie care determină ischemie utero-placentară – mecanismul fiziopatologic major în preeclampsie. Aceasta se asociază cu eliberarea de tromboplastină (sursă de

coagulare intravasculară diseminată), producerea de agenţi vasoconstrictori (endotelina, tromboxanul A_2), defect de producere a substanţelor vasodilatatoare (PGI), NO, afluxul local de citokine pro-inflamatorii (TNF α, IL 1).

Afectarea renală în preeclampsie constă în proteinurie glomerulară şi tubulară, scăderea ratei filtrării glomerulare (cauzată de diminuarea fluxului sangvin renal prin vasoconstricţie, pierdere de volum plasmatic, deficit de substanţe vasodilatatoare), necroză tubulară acută, retenţie de sodiu (prin scăderea filtrării sodiului şi ca reacţie la scăderea volumului intravascular), scăderea concentraţiei reninei şi aldosteronului (mutaţie a receptorului mineralocorticoizilor MRL810), creşterea reabsorbţiei uraţilor.

3. *Manifestările clinice* din preeclampsie se caracterizează prin:

- HTA apărută după săptămâna a 20-a de amenoree, exceptând mola hidatiformă;
- simptome prezente inconstant: cefalee intensă, convulsii, ictus, tulburări vizuale, epigastralgii, oligurie, sângerări, dureri în hipogastru cauzate de dezlipirea placentei, sau reducerea mişcărilor fetale asociate cu suferinţa fetală;
- edeme;
- proteinurie > 300 mg/24 h, uneori de rang nefrotic;
- hiperuricemie (> 325 μmol/l);
- creşterea moderată a cretininemiei.

Apariţia preeclampsiei este *favorizată* de anumiţi *factori*:

- primiparitatea: vasele uterine sunt puţin dezvoltate;
- gemelaritatea: nevoi crescute de oxigen;
- antecedente de preeclampsie la o sarcină precedentă;
- mecanisme imunologice: intervenţia antigenelor paternale.

HTA gravidică şi HTA din preeclampsie se corectează după naştere şi nu recidivează la sarcinile următoare. HTA cronică sau preexistentă sarcinii se poate complica cu o preeclampsie (preeclampsie supraadăugată). HTA este, de regulă, descoperită înaintea săptămânii a 20-a de amenoree.

4. În preeclampsie pot apărea *complicaţii* maternale şi complicaţii fetale.

Complicaţii maternale

a. *Eclampsia*

Se defineşte prin encefalopatia convulsivantă (edem cerebral) care complică preeclamsia. Este precedată de:

- creşterea rapidă în greutate (edeme importante);
- HTA severă (> 160/110 mmHg);
- creşterea proteinuriei (> 3 g/l);
- creşterea uricemiei;
- creşterea creatininemiei;
- apariţia trombocitopeniei.

Apariţia cefaleei, tulburărilor vizuale, durerilor în epigastru şi hipocondrul drept anunţă o eclampsie iminentă şi se impun măsuri urgente.

Crizele convulsive sunt generalizate, urmate de comă postcritică. Eclampsia poate să apară înaintea naşterii, în timpul naşterii sau după aceasta. Se poate complica cu insuficienţă renală acută.

b. *Sindromul HELLP* complică toxemia gravidică şi asociază următoarele semne :

- hemoliza acută cu prezenţa de schizocite (*H = hemolysis*) ;
- creşterea transaminazelor şi a gama GT, fără icter (*EL = elevated liver enzymes*) ; se asociază dureri în epigastru şi hipocondrul drept, care pot traduce un hematom subcapsular al ficatului ;
- trombocitopenie periferică (*LP = low platelet count*), cu sau fără CIVD.

c. *Coagularea intravasculară diseminată* este prezentă în formele grave de preeclampsie şi asociază :

- creşterea D-dimerilor ;
- trombocitopenie ;
- alungirea timpului Quick ;
- diminuarea antitrombinei III plasmatice ;
- scăderea fibrinogenului.

b. *Steatoza hepatică acută* se caracterizează prin : vărsături, icter, creşterea transaminazelor şi gama-GT, CID fără hemoliză. Poate complica o pancreatită acută.

c. *Insuficienţa renală acută asociată preeclamsiei*

Apare în contextul complicaţiilor obstetricale : hematom retroplacentar, CID, sindrom HELLP, eclampsie. Modificările histologice renale sunt necroză tubulară acută, trombi intravasculari, leziuni de endotelioză glomerulară. Recuperarea funcţiei renale este de cele mai multe ori totală.

f. *Hematomul retroplacentar*

Complicaţii fetale :

- hipotrofia fetală ;
- prematuritatea ;
- moartea fetală în uter.

În condiţiile decelării HTA la gravide este obligatorie supravegherea gravidei (manifestări clinice şi semne biologice) şi a fătului.

Semne clinice de gravitate la examenul gravidei :

- manifestări funcţionale ale HTA ;
- TAS ≥ 160 mmHg ; TAD ≥ 110 mmHg ;
- creşterea în greutate ;
- oligurie ;

- proteinurie masivă la examenul cu bandeleta;
- dureri epigastrice în bară;
- diminuarea mişcărilor fetale.

Semne biologice de graviditate:

- proteinurie > 1 g/24 h;
- uricemie > 360 μmol/l.

Starea fătului va fi apreciată prin:

- ecografie obstetricală (biometrie, evaluarea lichidului amniotic), examinarea Doppler a arterelor cerebrale ale fătului, înregistrarea ritmului cardiac fetal după săptămâna a 26-a.

5. *Tratamentul HTA gravidice*

Urmăreşte două obiective:

- evitarea complicaţiilor grave materne (eclampsie, sindrom HELLP),
- evitarea suferinţei fetale şi a mortalităţii perinatale.

a. *Tratamentul HTA necomplicate*:

- TA ţintă va fi pentru TAS ≤ 140 mmHg, TAD ≤ 90 mmHg, valori ce vor fi atinse în 2-5 zile;
- măsuri igieno-dietetice: repaus la pat, regim normosodat;
- tratamentul medicamentos se indică dacă măsurile non-farmacologice sunt insuficiente:
  - alpha-metildopa: 0,5-2 g/zi în 2-3 prize;
  - clonidină: 0,2-0,8 mg/zi, antihipertensiv central;
  - labetalol: 0,2-0,8 mg/zi; alfa şi beta-blocant, risc de bradicardie fetală;
  - atenolol: 50-200 mg/zi;
  - nifedipina: 40-100 mg/zi; risc de diminuare brutală a TA, inhibă travaliul;
  - prazosin: 1-10 mg/zi, alfa-blocant.

Inhibitorii enzimei de conversie şi antagoniştii receptorilor de angiotensină II sunt contraindicaţi din cauza riscului fetal (hTA).

Diureticele sunt contraindicate din cauza agravării ischemiei uteroplacentare, exceptând cazul insuficienţei cardiace.

b. *Tratamentul formelor grave de preeclampsie*

- spitalizarea gravidei este obligatorie;
- administrarea i.v. de Nocardipină 1-5 mg/h sau labetalol 0,5-1 mg/min;
- monitorizarea TA la intervale de 30 de minute;
- supravegherea fătului prin examen eco-Doppler; înregistrarea ritmului cardiac fetal;

- declanşarea naşterii va fi decisă în prezenţa semnelor de graviditate (eclampsie, sindromul HELLP, steatoză hepatică, HTA dificil de controlat, IRA), indiferent de vârsta sarcinii din cauza riscului matern;
- în absenţa riscului matern (TA controlată, proteinurie < 1 g/zi, uricemie stabilă) se temporizează naşterea până la 38 de săptămâni cu supravegherea mamei şi a fătului.

6. *Tratamentul eclampsiei*

- spitalizare în ATI;
- anticonvulsivante: Diazepam 10 mg i.v. lent sau sulfat de magneziu (1-2 g/h i.v.), mai ales în prezenţa semnelor neurologice persistente;
- soluţii coloidale 500-1.000 ml în 4-6 ore, în caz de oligurie persistentă;
- antihipertensive pe cale i.v.;
- terapie suportivă: administrare de masă trombocitară în caz de trombocitopenie, plasmă proaspătă în caz de microangiopatie sau consumul factorilor de coagulare;
- respiraţie asistată, dacă este necesar;
- extracţia fătului prin operaţie cezariană în caz de afectare renală, hepatică, tulburări de coagulare sau oprirea creşterii fetale.

Pentru prevenirea preeclampsiei, la femeile care au avut antecedente de HTA gravidică, unii autori prescriu antiagregante plachetare (aspirina).

Bibliografie

- Brown M, Bowyer L. Complications in the normal pregnancy. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg 2003
- Ciocâlteu Al. *Tratat de nefrologie*. Ed. Naţional, Bucureşti, 2006
- Krane NK, Hamrahian M. Pregnancy: kidney diseases and hypertension. *Am J Kidney* Dis 2007 Feb; 49(2): 336-45.
- Ursea N. *Tratat de nefrologie*, ediţia a II-a, Artprint, Bucureşti, 2006.

Capitolul 21

Rinichiul şi medicamentele

Maria Covic, Şerban Ardeleanu, Adrian Covic

Numeroase medicamente şi metaboliţii lor sunt eliminaţi prin rinichi fie prin filtrare glomerulară, fie prin secreţie tubulară sau prin combinarea ambelor mecanisme. În anumite condiţii patologice (insuficienţă renală acută, insuficienţă renală cronică, pacienţi hemodializaţi) sau fiziologice (vârstă înaintată, situaţie în care populaţia nefronică este redusă), tratamentul cu anumite medicamente va trebui adaptat. Aceasta se poate realiza fie prin *diminuarea dozei*/priză, fie prin *alungirea intervalului* dintre prizele de medicamente.

21.1. Vulnerabilitatea rinichiului faţă de medicamente

Ea este explicată de:

1. *Vascularizaţia bogată a rinichiului*: fluxul sangvin renal (FSR) reprezintă 20% din debitul cardiac (DC), în timp ce ţesutul renal reprezintă < 1% din greutatea corporală. Raportul FSR/masa de ţesut (4 ml/g) este crescut, în special, în cortex care primeşte > 90% din FSR şi este cel mai expus la substanţele nefrotoxice.
2. *Consum mare de oxigen*: acesta explică sensibilitatea rinichiului la agenţii care produc anoxie tisulară.
3. *Implicarea rinichiului în numeroase activităţi enzimatice*.
4. *Capilarele glomerulare* reprezintă suprafaţa de filtrare cea mai întinsă şi au presiunea de filtrare cea mai crescută din toate sistemele capilare ale organismului.
5. Prin *mecanismul de contracurent* în regiunea papilo-medulară, concentraţia substanţelor dizolvate este foarte crescută (analgezice).
6. *Cantitatea de substanţe toxice* din circulaţia rinichiului este superioară aceleia care traversează alte organe.

21.2. Medicamentele

Medicamentele pot determina:

- atingeri toxice directe;
- reacţie inflamatorie imunoalergică a interstiţiului sau, mai rar, a glomerulului sub forma unei glomerulonefrite sau a unei angeite de hipersensibilitate;
- anumite substanţe pot antrena o cristalurie sau precipită în lumenul tubular;
- unele medicamente pot avea consecinţe funcţionale asupra hemodinamicii renale.

Metabolismul medicamentelor este profund modificat în toate etapele de transformare la pacientul cu insuficienţă renală, hemodializat sau nu.

Complexitatea acestor pacienţi şi prezenţa frecventă a comorbidităţilor impun asocieri medicamentoase care pot să cumuleze sau să antagonizeze efectele lor secundare.

21.3. Acţiunea şi metabolismul medicamentelor

Insuficienţa renală poate modifica cinetica medicamentelor, intervenind în toate stadiile lor de acţiune în organism:

- absorbţia digestivă;
- distribuţia (transport şi difuziune);
- metabolismul;
- sensibilitatea receptorilor;
- eliminarea.

21.3.1. *Absorbţia*

În administrarea orală, absorbţia unui medicament depinde de caracteristicile fizico-chimice ale moleculei (hidrosolubilitate sau liposolubilitate, gradul de hidratare, pH stomacal etc.). În insuficienţa, renală absorbţia digestivă este puţin sau deloc modificată. Totuşi, unele prescripţii medicamentoase, curent utilizate la insuficienţii renali, pot perturba mult absorbţia digestivă a medicamentelor: geluri de aluminiu, săruri de calciu, răşine schimbătoare de ioni, pansamente gastrice.

21.3.2. *Distribuţia*

După ce medicamentul a pătruns în compartimentul sangvin, acesta este vehiculat în organism sub două forme:

- forma legată de elementele figurate şi proteinele plasmatice;
- forma liberă, nefixată, singura capabilă să difuzeze în ţesuturi şi să fie eliminată. Această fracţiune liberă corespunde fracţiunii farmacologic active.

Legătura cu proteinele plasmatice limitează activitatea, toxicitatea şi eliminarea principiului activ.

Volumul de distribuţie

Medicamentul difuzează în diferite organe şi ţesuturi din organism, în funcţie de importanţa irigării lor şi a lipofiliei substanţei. Volumul de distribuţie poate varia în funcţie de anumite stări fiziologice (vârstă, obezitate, sarcină) sau patologice (insuficienţa hepatică, renală, cardiacă sau maladii inflamatorii).

În insuficienţa renală (IR) legătura cu proteinele plasmatice este diminuată, pentru cea mai mare parte din medicamente (atingere renală severă, sindrom nefrotic) (vezi tabelul 1).

Tabelul 1. *Principalele medicamente a căror legare de proteinele plasmatice este diminuată în insuficienţa renală*

Beta-lactamine	Furosemid	Warfarine
Digitalice	Insulină	Nifedipină
Sulfametoxazol	Morfină	Propanolol
Barbiturice	Fenilbutazonă	Sulfadiazină
Fibraţi	Acid valproic	Pentobarbital
Diazepam	Salicilaţi	Triamteren
Diazoxid	Tiroxină	Doxiciclină

Difuziunea unui medicament în organism poate fi modificată la uremic când spaţiile de difuziune au suferit modificări. Astfel, anemia joacă un rol important pentru anumite substanţe care penetrează în hematii (exemplu, pentru gentamicină, anumiţi autori au arătat creşterea concentraţiei plasmatice când hematocritul scade). La fel, modificările spaţiilor lichidiene în tulburările de hidratare (deshidratare sau hiperhidratare) pot modifica volumul de distribuţie.

21.3.3. *Metabolismul*

Majoritatea medicamentelor suferă în organism fenomene metabolice a căror finalitate este de a creşte hidrofilia moleculei pentru a favoriza eliminarea lor. Aceste reacţii enzimatice sunt în principal hepatice: reacţii de oxidare, reducere, hidroliză, conjugare (sulfatare, acetilare).

Majoritatea proceselor de oxidare şi glicurono-conjugarea nu sunt modifcate în IR. În IR este încetinită acetilarea care intervine în metabolismul diverselor medicamente: sulfamide, izoniazida şi hidralazina. Insuficienţa renală modifică, de asemenea, procesul de hidroliză, ceea ce explică încetinirea inactivării procainei şi a anestezicelor locale, la uremic.

21.3.4. *Sensibilitatea la receptori*

Fixarea substanţei sau a unui metabolit activ pe o macromoleculă membranară specifică este responsabilă de activitatea farmacologică. Această activitate variază după afinitatea faţă de receptori, gradul de reversibilitate a legăturii, cantitatea din principiu sau metabolitul activ, numărul de receptori.

La uremic s-a observat o exagerare a efectelor anumitor medicamente, chiar în absenţa acumulării lor în organism sau a modificării legăturii cu proteinele plasmatice. Aceasta s-ar putea explica printr-o creştere a sensibilităţii anumitor receptori farmacologici.

Narcoticele şi sedativele (fenobarbitalul şi clorpromazina) au, la insuficienţii renali, o acţiune mai profundă şi mai prelungită decât la subiectul normal. Se observă, de asemenea, o sensibilitate marcată la acţiunea hipoglicemiantă a sulfonilureei, în absenţa oricărei retenţii a medicamentului; aceasta ar putea fi explicată printr-o diminuare a mecanismelor de răspuns la stimuli hipoglicemianţi.

21.3.5. *Eliminarea*

Ficatul şi rinichiul sunt cele două căi principale de eliminare a unui medicament. Eliminarea renală a unui medicament poate fi apreciată prin demi-viaţa sa, definită ca timpul necesar pentru diminuarea la jumătate a concentraţiei plasmatice a principiului activ. Ea se corelează cu constanta de eliminare Ke.

Eliminarea renală a medicamentelor şi metaboliţilor lor se efectuează prin diferite mecanisme:

- filtrare glomerulară, interesează doar fracţia liberă (de exemplu, manitol);
- reabsorbţia tubulară pasivă (de exemplu, salicilaţi);
- secreţie tubulară activă (de exemplu, beta-lactamine).

În funcţie de procesele implicate în eliminarea renală, clearance-ul medicamentului va putea fi inferior (FG + reabsorbţie tubulară) sau superior (FG + secreţie tubulară ± reabsorbţie tubulară) clearance-ului de creatinină.

În insuficienţa renală, clearance-ul medicamentelor cu eliminare urinară se diminuează, în funcţie de scăderea FG. În absenţa adaptării tratamentului, în caz de IR, se produce o acumulare plasmatică şi tisulară de medicament, adesea urmată de efecte secundare toxice. Cunoscând valoarea FG, se poate cunoaşte, pentru un medicament dat, cu ajutorul nomogramelor, constanta sa de eliminare şi demi-viaţa sa plasmatică şi adapta astfel posologia medicamentului în funcţie de gradul IR.

21.4. Medicamentele şi epurarea extrarenală (EER)

Diferitele procedee de EER au o eficacitate diferită. În plus, valorile de eliminare variază în funcţie de dializoarele utilizate, permeabilitatea membranei şi debitele sangvine şi dializatul.

În cursul dializei, moleculele din soluţie părăsesc compartimentul sangvin prin difuziune, traversând o membrană semipermeabilă, după un gradient de concentraţie. Peritoneul, din cauza unui flux sangvin şi de dializat slab (şi nu datorită unei permeabilităţi membranare reduse) nu permite să depăşească un clearance de 8 ml/min în dializa peritoneală (DP). Diferenţa de eficacitate este frapantă dacă se compară DP cu HD convenţională pe membrană celulozică. Trebuie să ţinem cont însă că DP este o metodă continuă, în timp ce o şedinţă de HD nu durează decât 4-6 ore. Membranele înalt permeabile şi dializa cu flux mare permit creşterea clearance-ului medicamentelor cu greutate moleculară mare. Schimburile convective sunt în mod particular importante în ceea ce priveşte moleculele mari, care sunt cel mai bine epurate prin hemofiltrare şi hemodiafiltrare.

În general, moleculele excretate în principal prin FG au un clearance crescut în dializă. Acelea care necesită un transport sau un metabolism tubular au un clearance mult mai dificil de estimat. Un medicament este considerat „dializabil" dacă EER permite să se elimine într-un timp destul de scurt un procentaj important din doza administrată. Când se fac prescripţii la pacientul dializat trebuie avut în vedere vârsta, spaţiul de distribuţie, legătura cu proteinele plasmatice, insuficienţa hepatică, metabolismul şi clearance-ul extrarenal.

Într-un număr de cazuri, în particular în cazul antibioticelor, eliminarea „excesivă" în cursul şedinţei de dializă impune prescrierea la sfârşitul şedinţei, eventual ghidată printr-un dozaj plasmatic rezidual al medicamentului. Trebuie reţinut că o legătură forte cu proteinele plasmatice împiedică eliminarea unui medicament prin EER. La fel, un medicament care penetrează rapid în spaţiul extravascular după administrarea sa nu va putea fi dializat.

Intoleranţa medicamentoasă se poate manifesta imediat ce clearance-ul de creatinină este < 50 ml/min, cu un risc care devine major în stadiul de IR terminală.

Regulile de prescriere trebuie să urmărească evitarea accidentelor toxice şi asigurarea eficacităţii terapeutice. Pentru aceasta sunt necesare:

- evaluarea gradului insuficienţei renale;
- supravegherea, dacă este posibil, a nivelurilor serice ale medicamentului (aminozide, digitalice), măsurând vârful de concentraţie şi nivelul rezidual;
- în caz de pluriterapie, cercetarea sistematică a eventualelor interacţiuni medicamentoase;
- aplicarea aceloraşi principii la subiecţii vârstnici.

Adaptarea posologiei la insuficientul renal

La iniţierea tratamentului poate fi administrată pacientului doza de încărcare obişnuită. Adaptarea ulterioară a posologiei se face în două modalităţi:

- metoda dozei: diminuarea dozei administrate în funcţie de diminuarea clearance-ului, cu intervalul de administrare păstrat;
- metoda intervalului: doza unitară conservată, dar cu creşterea intervalului între două administrări.

Cele două metode (doza şi intervalul) dau rezultate identice. Alegerea metodei este ghidată de modul de acţiune a medicamentului.

Pentru medicamentele al căror efect terapeutic este legat de concentraţiile plasmatice, un gradient important între extremele de concentraţie antrenează o mare variaţie a efectului, ceea ce constituie, în anumite cazuri, un inconvenient evident (de exemplu, anti-HTA, anticoagulante, hipoglicemiante). În aceste condiţii, metoda dozei care diminuează gradientul de concentraţie şi deci variaţiile efectului, este optimală. În schimb, diminuarea gradientului de concentraţie este defavorabil în cazul medicamentelor care acţionează prin intermedierea picurilor de concentraţie crescute, de exemplu, anumite antibiotice cu efect doză-dependent. În aceste cazuri, metoda intervalului, care respectă gradienţii de concentraţie, este preferabilă.

Atunci când este posibil, se recomandă supravegherea nivelurilor serice ale medicamentelor. Reevaluarea strânsă a dozelor de medicamente va fi cu atât mai strictă, cu cât disfuncţia renală este mai severă, durata tratamentului este prelungită sau când există comedicaţie susceptibilă de a induce interacţiuni medicamentoase. Efectele secundare ale medicamentelor în insuficienţă renală trebuie cercetate sistematic în caz de:

- creşterea retenţiei azotate în condiţiile unor tratamente cu corticoizi şi cu cicline (exceptând doxiciclina şi minociclina), fără modificarea filtrării glomerulare;
- antihipertensive ca beta-blocantele care pot provoca hipotensiune. IEC sunt, în general, bine toleraţi în afara cazurilor de stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză unilaterală pe rinichi unic funcţional şi în caz de deshidratare şi hipovolemie (insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic, ciroză, hemoragie). IEC pot să scadă debitul filtrării glomerulare. În aceste circumstanţe, există o stimulare a

sistemului renină-angiotensină; angiotensina II are efect vasoconstrictor asupra arteriolelor eferente, prezervând debitul filtrării glomerulare. IEC inhibă această reglare fiziologică şi pot antrena o insuficienţă renală funcţională;

- antiinflamatoarele nesteroidiene pot agrava rapid o IR minimă, mai ales la un subiect vârstnic şi în caz de hipovolemie. Ele acţionează prin inhibiţia sistemului prostaglandinelor.

Efecte metabolice nedorite: hiponatremie, supraîncărcare sodată (răşini schimbătoare de ioni), hiperkaliemie (spironolactonă), hipoglicemie (sulfoniluree), acidoză lactică (biguanidină).

Efecte extrarenale, în special neurosenzoriale: encefalopatie cu dizartrie, mioclonii, tulburări confuzionale (metoclopramida), crize convulsive, sindroame extrapiramidale (amikacină), miopatii (clofibrat), ototoxicitate (gentamicină), neuropatie (colchicină). Administrarea oricărui medicament la pacienţii cu insuficienţă renală cronică trebuie să fie precedată de o informare corectă a medicului asupra eventualelor efecte nedorite sau reacţii adverse posibile; informaţiile vor fi transmise într-o formă inteligibilă pacientului.

21.5. Medicamentele pot determina, în anumite condiţii, apariţia unor nefropatii medicamentoase

O nefropatie medicamentoasă poate fi evocată în faţa unei insuficienţe renale acute sau cronice. Toate structurile rinichiului pot fi atinse în cursul nefropatiilor medicamentoase. Medicamentele acţionează prin toxicitate directă, prin mecanism imunoalergic, prin obstrucţie tubulară şi/sau diminuarea debitului sangvin renal.

21.5.1. *Nefropatii glomerulare medicamentoase (vezi subcapitolul „Nefropatii glomerulare")*

a. *Glomerulonefrita extramembranoasă*

Este vorba de glomerulopatii extramembranoase, prin depozite de complexe Ag/Ac pe versantul extern al MBG. Pot apărea după: săruri de aur, D-penicilamina, captopril, săruri de mercur. Leziunile pot regresa la oprirea medicamentului.

b. *Nefropatii glomerulare cu leziuni glomerulare minime*

Pot complica tratamentele cu antiinflamatoare nesteroide, care de obicei asociază un sindrom nefrotic şi o IRA cu diureză conservată. Regresează la oprirea tratamentului.

21.5.2. *Nefropatii tubulointerstiţiale acute*

Necroză tubulară acută prin efect toxic direct

• Produşi de contrast iodaţi

Sunt responsabili de IRA, după colecistografie, UIV, angiografie renală sau extrarenală, scanner cu injecţia de produşi de contrast. Apariţia IRA este favorizată de utilizarea unor doze mari de produs de contrast sau prin existenţa unei insuficienţe renale preexistente, mai ales la subiecţii cu diabet, mielom sau amiloidoză renală. În aceste cazuri, IR este frecvent oligo-anurică şi nu totdeauna reversibilă. Este necesară uneori epurarea extrarenală. Corecţia oricărei forme de deshidratare ar diminua riscul, mai ales la diabetici şi la subiecţii normali; administrarea de N-acetil-cisteină în preziua examenului şi în ziua investigaţiei ar evita riscul de apariţie a IRA (vezi capitolul „Insuficienţa renală acută").

• Antibiotice nefrotoxice, responsabile de NTA:

- *aminoglicozide*: în particular neomicina, kanamicina şi, în grad mai mic, gentamicina, tobramicina, amikacina. Streptomicina este cel mai puţin nefrotoxic. Efectele nefrotoxice apar cel mai frecvent în caz de tratament prelungit, cu doze mari, în caz de IR preexistentă şi de deshidratare. După oprirea tratamentului leziunile regresează lent, dar complet.

Recomandări pentru prevenirea nefrotoxicităţii aminoglicozidelor:

- priză unică zilnică (gentamicină, netilmicină, amikacină);
- reducere la maximum a numărului de zile de tratament;
- evitarea administrării concomitente de medicamente nefrotoxice;
- adaptarea posologiei la Cl calculat de creatinină.

Cefalosporinele (în special cephalotine), singure sau asociate cu gentamicina în infecţiile severe.

Rifampicina este cel mai frecvent responsabilă de NTA, în cursul tratamentului discontinuu; atingerea renală este reversibilă la oprirea tratamentului.

Cisplatina: toxicitatea este doză-dependentă, este relativ frecventă, adesea latentă, marcată prin diminuarea Cl de creatinină, hipomagneziemie şi hipocalcemie prin pierdere urinară de calciu. Toxicitatea este crescută prin asociere cu aminozide şi diminuată prin hiperhidratare.

Obstrucţia tubulară poate complica unele tratamente prin:

- sulfamide: tratamentul preventiv constă în asigurarea unei diureze abundente şi alcalinizare;
- chimioterapie antileucemică;
- uricozurice;
- acyclovir.

Atingere imunoalergică (interstiţiu): ampicilina, meticilina, rifampicina, AINS, sulfamide.

Clinic, debutul este întârziat în raport cu priza de medicament, marcat prin dureri lombare, uneori hematurie macroscopică, proteinurie, uneori abundentă, apoi IR cu/fără oligurie. Frecvent se asociază semne extrarenale: erupţie cutanată, febră, eozinofilie sangvină, uneori icter. Prognosticul este cel mai frecvent favorabil după oprirea tratamentului (vezi capitolul „Nefropatii tubulointerstiţiale").

Nefropatii vasculare

Mitomicina C, ciclosporina, tacrolimus, sau quininele pot antrena apariţia unui sindrom hemolitic-uremic (SHU), asociind o IR cu hemoliză şi trombocitopenie. Se impune oprirea medicamentului. Cel mai frecvent, vindecarea se face cu sechele (IRC moderată), uneori funcţia renală severă şi ireversibil alterată (IRC terminală).

Bibliografie

- Berhand Y, Dussol B. *Nephrologie*. Elsevier, Paris, 1999
- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds.). *Handbook of Dialysis* (4th ed.). Lippincott, Philadelphia, 2005.
- Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005 May; 89(3): 649-87.
- Olyaei A, Mattos AM, Bennett W. Principles of drug dosing and prescribing in renal failure. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed.). Richard J. Johnson, John Feehally (eds.). Mosby, Edinburg, 2003

Capitolul 22

Medicaţia imunosupresoare în nefrologie

Liviu Segall, Adrian Covic, Paul Gusbeth-Tatomir

22.1. Corticoterapia sistemică

Glucocorticoizii sunt utilizaţi ca agenţi terapeutici de peste 40 de ani, fiind şi astăzi *piatra de temelie a terapiei imunosupresoare* în numeroase boli inflamatorii, alergice şi autoimune, acute şi cronice, sistemice sau de organ, precum şi în oncologie şi în transplantele de organe.

1. *Mecanism de acţiune*

La nivel molecular, glucocorticoizii interacţionează cu receptori specifici citosolici. Complexele steroid-receptor migrează către nucleu, unde se leagă de secvenţele reglatoare ale anumitor gene (*glucocorticoid-responsive elements*), modulând expresia acestora, fie în sens pozitiv, fie în sens negativ. La nivel celular, glucocorticoizii *inhibă funcţiile tuturor celulelor implicate în răspunsul imun şi inflamator*:

- inhibă diferenţierea şi funcţiile *macrofagelor*: expresia MHC de clasă II, producţia unor citokine (IL-1, IL-6, TNFα), prostaglandine şi leucotriene proinflamatorii;
- inhibă adeziunea *neutrofilelor* la endoteliul vascular (împiedicând astfel diapedeza);
- inhibă acumularea *eozinofilelor* şi a *mastocitelor* în focarele alergice;
- inhibă numeroase funcţii ale *celulelor endoteliale*, precum expresia MHC de clasă II, expresia moleculelor de adeziune (ELAM-1 şi ICAM-1), secreţia unor factori ai complementului (C3 şi factorul B), a IL-1 şi a ciclooxigenazei-2;
- inhibă funcţiile *fibroblastelor*: proliferarea, sinteza de colagen, IL-1, TNFα, metaloproteinaze şi metaboliţi ai acidului arahidonic;
- blochează numeroase procese implicate în activarea *limfocitelor T*, ca fosforilarea tirozinei, calciu-calmodulin kinaza II şi transcripţia genei IL-2; de asemenea, deprimă sinteza altor citokine secretate de către celulele T: IL-3, -4 şi -6 şi IFNγ; ca urmare, glucocorticoizii inhibă generarea, proliferarea şi funcţiile limfocitelor T helper, supresor şi citotoxice;
- inhibă proliferarea *limfocitelor B* şi, mai ales, a producţiei de *anticorpi*, ca urmare a inhibării activităţii limfocitelor T helper şi a citokinelor (IL-1, -6 şi IFNγ).

2. *Indicaţii*

- *Dermatologie*: dermatită de contact alergică, dermatită atopică, eczemă, psoriazis, dermatită seboreică, dermatită exfoliativă, lichen cronic, pemfigus;
- *Oftalmologie*: conjunctivită alergică, iridociclită, keratită, nevrită optică, uveită difuză posterioară, ulcere corneene alergice;
- *ORL*: rinită alergică, rinită vasomotorie non-alergică, polipoză nazală;
- *Pneumologie*: astm bronşic, BPOC;
- *Gastroenterologie*: boala Crohn, colită ulceroasă, hepatită autoimună;
- *Nefrologie*: glomerulonefrite, nefrite interstiţiale alergice, nefropatia lupică, vasculitele renale;
- *Hematologie/oncologie*: anemii hemolitice autoimune, purpura trombocitopenică idiopatică, leucemii, limfoame;
- *Endocrinologie*: boala Basedow, boala Addison;
- *Neurologie*: distrofie musculară, scleroză multiplă;
- *Boli autoimune sistemice*: colagenoze, vasculite;
- *Reacţii alergice* medicamentoase şi posttransfuzionale;
- *Transplante de organe* (prevenirea rejetului);
- *Altele*: edem cerebral, meningită, şoc septic, traumatisme vertebrale etc.

Tabelul 1. *Clasificarea agenţilor glucocorticoizi*

		Potenţă relativă		T1/2	
Agent	**Doza echivalentă (mg)**	**Antiinflamatorie**	**Efect mineralo-corticoid**	**Plasmatic (min)**	**Biologic (h)**
Cu durată scurtă de acţiune					
Cortizon	25	0	++	30	8-12
Hidrocortizon	20	0	++	90	8-12
Cu durată medie de acţiune					
Prednison	5	+	+	60	12-36
Prednisolon	5	+	+	200	12-36
Triamcinolon	4	+	0	300	12-36
Metilprednisolon	4	+	0	180	12-36
Cu durată lungă de acţiune					
Dexametazonă	0,75	++	0	200	36-54
Betametazonă	0,6	++	0	300	36-54

3. *Posologie*

Glucocorticoizii pot fi administraţi *local* (unguente, instilaţii oculare, inhalaţii nazale sau bronşice, supozitoare) sau *sistemic* (p.o. sau i.v.).

Administrarea orală se face, de preferinţă, în *priză unică cotidiană*. Adesea, în practică, dozele mari se administrează în mai multe prize zilnice, pentru a minimaliza

efectele adverse gastrointestinale şi pentru a reduce variaţiile efectului terapeutic de-a lungul zilei. Pentru a respecta ciclul fiziologic circadian al cortizolului şi a reduce riscul de supresie a glandelor suprarenale, glucocorticoizii trebuie administraţi *dimineaţa*, între orele 6^{00}-8^{00}. Administrarea *alternativă* (odată la două zile) previne riscul supresiei axului hipotalamo-hipofizo-adrenal şi al majorităţii celorlalte efecte adverse. Corticoizii cu durată medie de acţiune, precum prednisonul, sunt cei mai potriviţi pentru acest mod de administrare.

Pentru prevenirea recidivelor bolilor autoimune, se recomandă *reducerea progresivă a dozelor* de corticoizi, odată ce a fost obţinută remisiunea. Viteza acestei reduceri (până la eventuala sistare completă) depinde de severitatea bolii, de doza şi durata corticoterapiei de atac şi de riscul supresiei axului HHA. În majoritatea cazurilor, dozele se scad cu 2,5-5 mg prednison pe săptămână. Dacă apar semne de insuficienţă corticosuprarenală, sindrom de corticodependenţă sau pusee de activitate a bolii în cursul scăderii dozelor, se va reveni la doza precedentă, iar procesul de reducere se va face apoi mai lent. Dozele mari administrate pe o perioadă scurtă (sub două săptămâni) pot fi întrerupte brusc. Dimpotrivă, la pacienţii care au primit steroizi > 1 an, reducerea/oprirea tratamentului se va face foarte lent, pe parcursul mai multor luni.

Hipoalbuminemia creşte efectul terapeutic al corticoizilor (deoarece creşte fracţia plasmatică liberă, nelegată de proteine), ca şi hipotiroidia (când scade sinteza de *corticosteroid-binding globulin*). Dimpotrivă, în insuficienţa hepatică scade conversia prednisonului în metabolitul său activ, prednisolonul).

Bolusul i.v. are un interes dublu : controlul rapid al inflamaţiei şi reducerea dozei totale cumulate.

Indicaţii principale :

- manifestările extrarenale ale unor maladii sistemice (de exemplu, în LES cu trombopenie, afectare neurologică sau pulmonară) ;
- pusee evolutive de PR ;
- vasculite necrozante (PAN, Wegener, Churg-Strauss) ; în formele severe se asociază cu plasmafereză ;
- tratamentul de atac al unor sindroame nefrotice primitive sau secundare unor boli sistemice autoimune ;
- transplante de organe : reacţia de grefă contra gazdă după grefa de măduvă osoasă sau rejetul acut de grefă renală.

Posologie : Metilprednisolon 0,5-1 g/bolus. Se administrează în perfuzie i.v. lentă, 30 min-3 h, în 250-500 ml G 5% sau NaCl 0,9%. Se poate administra : a) zilnic, 3-5 zile ; b) altern (la două zile sau 6 zile) sau c) o dată pe lună. După fiecare bolus se urmăresc : FC, TA, t° (hemoculturi în caz de febră), starea cerebrală, ECG, K, creatinina. Efectele adverse sunt rare, dacă se respectă regulile de administrare şi contraindicaţiile :

- complicaţii cardiovasculare : HTA tranzitorie, tulburări de ritm cardiac (favorizate de perfuzia prea rapidă, de hipokaliemie, sau de anomalii cardiace preexistente) ;

- complicaţii infecţioase: risc mai mare în cazul unor boli predispozante sau asocierii imunosupresoarelor;
- diverse: osteonecroza aseptică; tulburări neuropsihice (convulsii, hemiplegie, stări psihotice acute) – rare, imprevizibile, risc crescut în caz de antecedente psihiatrice; greaţă, dureri abdominale, stare de rău, flush, artralgii, surescitare şi tulburări de somn.

4. *Efecte adverse*

- *Osteoporoza* poate apărea la 3-6 luni de tratament. Fiziopatologia este complexă: reducerea absorbţiei intestinale de calciu şi creşterea excreţiei sale urinare, hipogonadismul, dar, mai ales, creşterea sensibilităţii la PTH. Metode de prevenire: menţinerea unei activităţi fizice cotidiene, alimentaţie bogată în calciu, limitarea fumatului şi a alcoolului, folosirea unei doze minime eficace de corticoizi, tratamentul HTA cu thiazide (reţin calciul). Se recomandă densitometrie osoasă la toate femeile $>$ 50 de ani la care se are în vedere un tratament corticoid de $>$ 6 luni. În caz de osteopenie/osteoporoză, se indică tratament cu vitamina D, calciu şi cure secvenţiale cu bifosfonaţi;
- *Sindromul cushingoid* se manifestă prin modificări morfologice, manifestări cutanate, diabet, hipercatabolism protidic, tulburări hidroelectrolitice, HTA, osteoporoză, tulburări psihice. Prevenire: folosirea unei doze minime eficace de corticoizi;
- *Hiperglicemia* apare în special la obezi sau la pacienţi cu antecedente familiale de intoleranţă la glucoză. Prevenire: reducerea consumului de glucide cu absorbţie rapidă. Se impune supravegherea regulată a glicemiei, uneori adaptarea tratamentului hipoglicemiant la diabetici. Diabetul cortizonic este, de obicei, reversibil după întreruperea tratamentului, dar adesea tardiv;
- *Retenţia hidrosalină* este cauzată de efectul mineralocorticoid – cel mai intens pentru hidrocortizon, moderat pentru prednison şi prednisolon şi absent pentru metilprednisolon şi dexametazonă. Se manifestă prin creştere în greutate, edeme, HTA sau decompensarea unei cardiopatii. Prevenire: regim hiposodat;
- *Hipokaliemia* este cauzată tot de efectul mineralocorticoid (pierdere urinară de K). Manifestări clinice: astenie, parestezii, crampe musculare, constipaţie. Prevenire: supravegherea kaliemiei. Nu se indică sistematic un supliment de K, ci doar în unele situaţii (tratament cu diuretice, digitalice);
- *Hipercatabolismul protidic* poate duce la amiotrofii şi scăderea forţei musculare. Pentru prevenire, se recomandă o alimentaţie bogată în proteine şi activitate fizică regulată. Miopatia cortizonică apare progresiv, este indoloră, apare după câteva săptămâni/luni de tratament şi nu depinde de doză;
- *Hiperlipidemia* este cauzată de stimularea lipolizei. Se manifestă prin hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie. Se recomandă dietă săracă în glucide şi grăsimi.
- *Tulburări cutanate*. Corticoizii inhibă sinteza de colagen de către fibroblaste. Corticoterapia sistemică induce: hirsutism, acnee, căderea părului, atrofie cutanată, întârzierea cicatrizării, eritroză, vergeturi;

- *Glaucomul* este mai frecvent la diabetici, miopi sau pacienţi cu antecedente familiale de glaucom. Se recomandă control oftalmologic anual;
- *Cataracta posterioară subcapsulară* apare în cazul unor tratamente prelungite > 2 ani. Este bilaterală, ireversibilă, favorizată de diabet. Se impune supraveghere regulată, mai ales la copii şi la diabetici;
- *Tulburările de somn* pot apărea din cauza efectului euforizant, excitant al corticoterapiei. Pentru evitarea acestora, se recomandă administrarea în priză unică matinală, sau cel mai târziu la ora 16.
- *Tulburări psihice*. Tulburările psihice grave (tendinţa maniaco-depresivă, agravarea unei psihoze) sunt rare şi reversibile. Dacă apar, necesită reducerea sau întreruperea corticoterapiei, eventual antipsihotice. Preexistenţa unei stări psihotice necontrolate terapeutic contraindică corticoterapia;
- *Efecte adverse cardiace.* Retenţia hidrosalină poate induce HTA sau agravarea unei insuficienţe cardiace. Prevenirea: regim hiposodat, diuretice;
- *Tulburări digestive*: greţuri, vărsături, epigastralgii. Ulcerul gastric/duodenal nu contraindică corticoterapia, dacă se asociază un tratament antiulceros, sub supraveghere clinică şi eventual fibroscopică;
- *Inhibarea axului corticotrop* determină riscul unei insuficienţe corticosuprarenale acute după întreruperea tratamentului. Acest risc este mai mare în caz de doze mari de corticoizi, administrare îndelungată, prize frecvente (se poate reduce riscul prin administrare în priză unică matinală sau în cură alternă), T1/2 plasmatic prelungit (mai mare pentru dexametazonă şi betametazonă decât pentru prednison, prednisolon şi metilprednisolon). Pentru evitarea rebound-ului bolii şi a riscului de insuficienţă CSR acută, se recomandă ca sevrajul unei corticoterapii prelungite să se facă progresiv, în trepte;
- *Osteonecroza aseptică* afectează în special capul femural, poate fi indoloră. Nu există tratament preventiv. Riscul se corelează cu durata tratamentului şi cu doza totală administrată;
- *Diverticulita* survine în special la pacienţii > 50 de ani. Corticoizii favorizează staza şi penetrarea bacteriilor în tractul digestiv, precum şi dezvoltarea diverticulilor.

5. Corticoterapia în diferite perioade de viaţă

- *Creşterea.* Corticoterapia poate induce întârzierea creşterii, din cauza inhibării axului corticotrop. Pentru prevenire, trebuie administrată doza minimă eficace sau asociat un al doilea medicament imunosupresor care să permită reducerea dozei. Se va prefera priza unică matinală şi administrarea în cură alternă. După oprirea corticoterapiei, retardul de creştere este, de obicei, recuperat ulterior;
- *Contracepţia.* Nu există interacţiuni între corticoizi şi estro-progestative. Steriletul este de evitat, din cauza favorizării infecţiilor;
- *Sarcina.* Nu au fost demonstrate efecte teratogene la om. Prednisonul trece foarte puţin bariera feto-placentară. În schimb, derivaţii fluoraţi pot trece această barieră şi induce o insuficienţă CSR neonatală;

- *Alăptarea*. La doze < 20 mg PDN, trecerea în laptele matern este neglijabilă. La doze mai mari, alăptarea este recomandată la distanţă de ≥ 4 ore de la priza de corticoid, sau, în cazul unei corticoterapii în doze foarte mari şi prelungite, este chiar contraindicată;
- *Vârstnicii*. La aceştia există un risc mai mare de cataractă, osteoporoză şi diverticulită. Se impune supraveghere, doză minimă sau asocierea unui alt imunosupresor.

22.2. Imunosupresoarele citostatice

Sunt, de regulă, indicate în două situaţii:

- în cazul unei afectări sistemice grave de la început, care ameninţă prognosticul vital sau funcţia unui organ nobil: creier, pulmon, rinichi (de exemplu, LES cu afectare SNC sau renală, PAN, vasculitele sistemice asociate cu ANCA);
- în cazul unei patologii corticorezistente sau corticodependente, ori când dozele de corticoizi necesare controlului bolii sunt prea mari (citostaticele permiţând reducerea dozei de corticoizi).

Prescrierea unui tratament citostatic necesită o atentă estimare a raportului beneficiu/risc iatrogen şi o supraveghere strictă a eficacităţii şi a eventualelor reacţii adverse.

22.2.1. *Ciclofosfamida*

1. *Mecanism de acţiune*

Ciclofosfamida (CYC) este un medicament *antineoplazic, mielotoxic* şi *imunosupresor*, larg utilizat în oncologie, hematologie şi în bolile autoimune. Este un *agent alkilant*, care inhibă transcripţia şi replicarea ADN-ului, ducând astfel la moartea celulară. CYC este activă în special asupra celulelor aflate în faza de sinteză a ADN.

2. *Farmacocinetică*

CYC se absoarbe bine pe cale orală. Se leagă puţin de proteinele plasmatice. T1/2 este 7 ore. Este metabolizată de către ficat. *Iperita fosforamidică* este principalul metabolit activ, iar *acroleina* este metabolitul urotoxic. Trece bariera hemato-encefalică, precum şi pe cea placentară; de asemenea, se elimină prin lapte. Excreţia este esenţialmente urinară, parţial sub formă de acroleină.

3. *Indicaţii certe*

- Poliartrita reumatoidă – formele grave sau cu vasculită reumatoidă;
- Nefropatia lupică, în special formele proliferative;
- Formele grave de PAN idiopatică şi MPA;
- Vasculitele necrozante: boala Wegener diseminată (în special cu afectare renală sau pulmonară).

4. *Indicaţii probabile*

- Formele neuropsihiatrice grave de lupus;
- Trombocitopenia autoimună din lupus, rezistentă la tratamentul clasic;
- Anumite cazuri de sclerodermie sistemică, în special cu afectare pulmonară;
- Alte vasculite mai rare, cu semne de gravitate, ca: boala Behçet, arterita Takayasu, boala Horton.

5. *Indicaţii posibile*

- Forme grave de boală Still a adultului, sarcoidoză, policondrită atrofiantă;
- Anumite cazuri de sindrom Goodpasture (în asociere cu plasmafereza);
- Imunizări antifactor VIII;
- Uveite autoimune.

6. *Contraindicaţii*

- Insuficienţă medulară severă;
- Cistită hemoragică preexistentă;
- Alergie cunoscută la CYC;
- Sarcină şi alăptare.

7. *Precauţii*

- La bărbaţi, înainte de iniţierea tratamentului, se propune recoltarea şi conservarea lichidului seminal. La femei, recoltarea de oocite este încă experimentală. Administrarea de LH-RH poate preveni sterilitatea;
- În perioada fertilă, pentru ambele sexe, se recomandă contracepţie, în timpul tratamentului cu CYC şi încă trei luni după încheierea acestuia;
- Se recomandă prudenţă şi reducerea dozelor în caz de insuficienţă renală sau hepatică preexistentă;
- Înainte de începerea tratamentului trebuie căutate şi tratate eventuale infecţii.

8. *Mod de administrare*

- P.o.: cp 50 mg; doza: 2-3 mg/kg/zi;
- I.v. (în perfuzie): fl. 100, 500, 1.000 mg; doza: 0,5-1 g/m^2, se repetă la intervale de 2-6 săptămâni (bolusuri, *pulse-therapy*). Doza lunară este de 2-4 ori mai mică decât pentru calea orală, astfel încât toxicitatea este mai redusă (cu excepţia tulburărilor digestive şi a neutropeniei).

9. *Efecte adverse frecvente*

- *Tulburări digestive* (în special la administrarea i.v.): greţuri, vărsături. Se întâlnesc la 30-60% dintre cazuri la doze < 1 g, şi la 60-90% la doze > 1 g. Apar precoce, sunt adesea uşoare şi tranzitorii. Tratamentul constă în antiemetice (metoclopramid, ondansetron);
- *Toxicitatea asupra mucoaselor* se manifestă în special la doze mari. Tratament: clătirea gurii cu bicarbonat, soluţii antiseptice;

- *Alopecia* survine în 17-50% dintre cazuri, la doze mari. Este reversibilă în câteva luni după întreruperea tratamentului. Ca metodă de prevenire, se recomandă purtarea unei căşti refrigerate în timpul perfuziei;
- *Amenoreea* survine în 20-66% dintre cazuri. Riscul de sterilitate este mai mare la femeile în vârstă de peste 25 ani şi la doze cumulate mari (> 10 g) de CYC;
- *Azoospermia* survine în până la 60% dintre cazuri după 6 luni de tratament (în special la doze > 10 g);
- *Toxicitatea medulară*. Mielosupresia survine în 16-66% dintre cazuri, doză-dependentă.
  - *Leucopenia* apare la 7-14 zile de la o administrare unică şi este reversibilă după 2-3 săptămâni. Nu are tratament specific. Se recomandă supraveghere hematologică săptămânală în prima lună de tratament, apoi la două săptămâni în lunile a 2-a şi a 3-a, apoi lunar. În caz de leucopenie (< 4.000/mm^3), se reduc dozele sau se opreşte administrarea p.o. şi, respectiv, se omite un bolus i.v., iar bolusul următor se reduce cu 25-50% (vezi şi „Tratamentul vasculitelor asociate cu ANCA"). Apariţia febrei la un pacient neutropenic impune spitalizare,
  - *Limfopenia* se întâlneşte aproape constant, după câteva săptămâni de tratament. Durata este variabilă, dar poate persista pe toata perioada tratamentului. Numărul limfocitelor trebuie supravegheat cel puţin o dată pe lună. Dacă scade < 500/mm^3, este necesară profilaxia pneumocistozei (cu trimetoprim/sulfametoxazol);
  - *Trombocitopenia* şi *anemia* sunt mai rare.
- *Toxicitatea vezicală*. Survine în 2-50% din cazuri, din cauza toxicităţii acroleinei asupra mucoasei uroteliale. Este mai frecventă la pacienţii care fac tratament oral zilnic. Hematuria este manifestarea cea mai frecventă, uneori poate fi masivă şi cu risc vital. Se poate asocia cu tulburări micţionale. Simptomele apar, de obicei, după 5-20 zile de la debutul tratamentului şi pot persista 10-12 zile. Cistita se poate croniciza (25%), poate induce fibroză vezicală sau degenerare malignă (3-5%). Hematuria trebuie căutată sistematic cu ajutorul bandeletei urinare. În caz de hematurie masivă, se opreşte CYC şi se efectuează cistoscopie. Prevenirea cistitei hemoragice implică următoarele măsuri:
  - CYC p.o. trebuie administrată în priză unică matinală, cu o cantitate mare de lichide, la distanţă de micul dejun. În restul zilei se vor consuma lichide din abundenţă (cel puţin 2 litri, de preferinţă apă minerală alcalină). Se va goli vezica seara la culcare,
  - CYC i.v. se administrează dimineaţa devreme, împreună cu o hidratare i.v. abundentă (2-3 l/8 h). Unii recomandă lavaj vezical printr-o sondă cu triplu lumen. Pacientul este sfătuit să consume cantităţi mari de lichide şi să urineze odată înainte de culcare şi odată în cursul nopţii,
  - MESNA (mercaptoetansulfatul de sodiu) blochează producţia de acroleină şi formează complexe stabile cu metaboliţii. Se administrează 300 mg i.v. lent, la debutul perfuziei cu CYC, apoi în timpul acesteia, la 4 ore şi la 8 ore. Se poate administra şi pe cale orală;
- *Carcinomul vezical tranziţional* poate apărea la 16% dintre pacienţi, chiar după 15 ani de la prima expunere la CYC. Aceasta justifică o supraveghere prelungită,

prin bandeleta urinară, şi cistoscopie în caz de hematurie. Dacă dozele au fost importante, unii autori propun cistoscopie anuală.

- *Infecţiile* pot surveni oricând în cursul tratamentului:
  - *infecţii în contextul neutropeniei*: în acest caz este vorba despre un sepsis grav, cu risc vital. În caz de neutropenie < 1.000/mmc, pacientul trebuie spitalizat şi tratat cu antibiotice cu spectru larg,
  - *infecţii comunitare banale* (pneumonii, sinuzite, infecţii cutanate), ce pot avea o evoluţie gravă, deoarece survin la un pacient imunodeprimat, atât din cauza bolii, cât şi a tratamentului cu CYC. Tratamentul trebuie instituit rapid cu antibioterapie empirică adaptată germenilor cel mai frecvent implicaţi în aceste infecţii,
  - *infecţii oportuniste* (= infecţii cu microorganisme nepatogene la individul imunocompetent, dar care pot deveni patogene la imunodeprimat). Cel mai frecvent se întâlnesc infecţii cu *Pneumocystis carinii*, *Nocardia*, *Candida*, *Aspergillus*, *Criptococcus*, *Mycobacterii* tipice şi atipice. Aceste infecţii pot îmbrăca forme fruste: absenţa febrei, doar alterarea stării generale, tuse cronică etc.

10. *Efecte adverse rare* (< 10%)

- Efecte parasimpaticomimetice: congestie nazală, miopie acută;
- Sindrom de secreţie inadecvată de ADH (SIADH);
- Cardiotoxicitate: la doze foarte mari: cardiomiopatie, tulburări de ritm, insuficienţă cardiacă. Tratament: simptomatic, reducerea dozelor sau chiar întreruperea tratamentului. ECG înainte de fiecare cură;
- Mielodisplazie (2% dintre cazuri);
- Cancere secundare: căi urinare, sarcoame, limfom.

11. *Efecte adverse excepţionale* (< 1%)

- Teratogenicitate: anomalii digitale, în cazul administrării în primul trimestru de sarcină;
- Hepatotoxicitate: citoliză, colestază, chiar hepatită fulminantă.
- Anafilaxie: febră, reacţii cutanate, bronhospasm, şoc anafilactic.

22.2. *Azatioprina*

1. *Mecanism de acţiune*

Azatioprina (AZA) este o thiopurină, analog de hipoxantină, ce acţionează ca un *antimetabolit*, inhibând sinteza de ADN, ARN şi proteine. Este imunosupresoare prin acţiunea sa preferenţială asupra LT (în special asupra LT CD8). Influenţează mai puţin, şi numai la doze mai mari de 5-6 mg/kg/zi, producţia de anticorpi.

2. *Farmacocinetică*

Absorbţia digestivă a AZA este rapidă şi completă. $T_{1/2}$ = 24 ore. Traversează bariera placentară. Este transformată în *6-mercaptopurină* (metabolitul activ), sub

acţiunea hipoxantin-guanin-fosforibosil-transferazei (HGPRT). Xantinoxidaza transformă AZA în acid thiopurinic, metabolitul inactiv. Eliminarea este esenţialmente urinară, sub formă de acid thiouric, inactiv, dar cu toxicitate hematologică.

3. *Indicaţii*

AZA se utilizează în asociere cu sau în continuarea corticoterapiei, în caz de corticorezistenţă sau corticodependenţă. Indicaţiile sale cele mai frecvente sunt:

- hepatite autoimune, în asociere cu corticoterapia;
- poliartrită reumatoidă severă (se obţin ameliorări la 20-30% dintre pacienţi, permiţând reducerea corticoterapiei);
- LES – în formele severe; permite sistarea CYC şi reducerea corticoterapiei;
- unele dermatomiozite şi polimiozite: formele corticorezistente pot beneficia de un tratament cu AZA, dar eficacitatea sa pare inferioară metotrexatului; în schimb este o bună soluţie, dacă se urmăreşte reducerea dozelor de corticoizi;
- sindromul Goodpasture: în asociere cu corticoterapia;
- trombocitopenii şi anemii hemolitice autoimune;
- forme severe de policondrită atrofiantă, mai ales cu afectare renală;
- sindromul Churg-Strauss, când corticoterapia este insuficientă, sau în formele corticorezistente;
- boala Behçet, mai ales în formele oculare;
- uveite autoimune;
- boala Crohn, pentru prevenirea recăderilor;
- crioglobulinemii simptomatice, indiferent de etiologie.

4. *Contraindicaţii*

- Sarcina (contraindicaţie relativă, nu au fost demonstrate efecte teratogene) şi alăptarea;
- Alergia la AZA.

5. *Precauţii*

- Evitarea expunerii la soare;
- Diminuarea posologiei în caz de insuficienţă hepatică sau renală;
- Diminuarea posologiei în cazul asocierii cu allopurinol;
- Supraveghere hematologică şi hepatică.

6. *Mod de administrare*

AZA se administrează aproape exclusiv pe cale orală (cp. de 25 şi 50 mg). Doza uzuală: 1-2,5 mg/kg/zi, în 1-3 prize.

7. *Efecte adverse*

În general, AZA este bine tolerată la doze < 2,5 mg/kg/zi.

- *Toxicitatea digestivă*. Greţurile şi vărsăturile sunt cele mai frecvente. Mai rar, pot apărea: ulceraţii bucale, dureri abdominale, diaree. Tratament: simptomatic, igienă bucală, administrarea AZA în timpul meselor;

- *Toxicitatea hematologică* (neutropenie) este reversibilă după reducerea posologiei. Au mai fost descrise trombocitopenii şi anemii. Toxicitatea hematologică survine în 50% dintre cazuri şi este singurul efect advers ce limitează doza. Tratament: supraveghere hematologică lunară, reducerea dozei dacă GA < 2.500/mmc, sau trombocitopenie < 130.000/mmc;
- *Alergia la AZA* este un efect advers rar, dar grav, posibil letal. Se manifestă prin febră, hipotensiune şi oligurie. Tratament: oprirea administrării, măsuri simptomatice;
- *Hepatita şi pancreatita* sunt excepţionale. Tratament: supravegherea transaminazelor lunar. Citoliza regresează după diminuarea dozelor;
- *Oncogeneza*. La pacienţii cu transplante de organe, dar nu şi la cei cu boli autoimune, trataţi cu AZA, s-a observat o incidenţă crescută a bolilor limfoproliferative şi a cancerelor cutanate. La ambele categorii de pacienţi a fost descrisă o frecvenţă mai mare a cancerului de col uterin şi a leucemiei acute mieloblastice.

22.2.3. *Micofenolatul de mofetil*

1. *Mecanism de acţiune*:

Micofenolatul de mofetil (MMF) este un ester al acidului micofenolic, care e şi metabolitul său activ. Acidul micofenolic *inhibă inozin-monofosfat-dehidrogenaza* (IMPD), o enzimă implicată în sinteza bazelor purinice. Rezultă blocarea sintezei de ADN şi ARN, mai ales la nivelul limfocitelor T şi B (acestea fiind strict dependente de calea IMPD, în vreme ce alte celule dispun de căi alternative). Astfel, MMF *inhibă selectiv proliferarea limfocitelor T şi B şi producţia de anticorpi*. În plus, inhibă sinteza unor citokine şi molecule de adeziune.

2. *Indicaţii certe*

- *Transplantul renal, cardiac şi hepatic* – pentru prevenirea rejetului, împreună cu corticoizi şi ciclosporină.

3. *Indicaţii probabile*

- Transplant de pancreas;
- Nefrologie: glomerulonefrite primitive: leziuni minime, GSFS, nefropatia membranoasă, nefropatia cu IgA;
- Dermatologie: psoriazis sever, dermatită atopică, lichen plan, pemfigus, pyoderma gangrenosum, eritem multiform recurent, urticarie refractară;
- Boli autoimune sistemice: LES, sclerodermie, vasculite asociate cu ANCA, boala Behçet, arterita Takayasu, dermatomiozită, polimiozită, sarcoidoză;
- Gastroenterologie: boala Crohn;
- Neurologie: miastenia gravis, scleroză multiplă.

4. *Posologie*

Prezentare: cps 250 mg, cp 500 mg, sol. buvabilă 200 mg/ml, fiole 500 mg.

Dozele: în transplantul renal, 1 g × 2/zi; în transplantul cardiac, 1,5 g × 2/zi; în transplantul hepatic, 1-1,5 g × 2/zi; doze variabile în alte situaţii (de obicei, 1-3 g/zi).

5. *Efecte adverse*

- *Tulburări digestive* (36%): diaree, constipaţie, dureri epigastrice, vărsături;
- *Tulburări urinare* (40%): micţiuni imperioase, polakiurie, disurie, hematurie;
- Insomnie, cefalee;
- Dureri dorsale, toracice, musculare, articulare;
- Infecţii (oportuniste, CMV);
- Tulburări metabolice: hipercolesterolemie, hiperglicemie;
- Toxicitate hematologică (anemie, neutropenie, trombocitopenie) – mult mai rară decât în cazul AZA.

Spre deosebire de metotrexat, AZA şi CsA, este *lipsit de toxicitate hepatică şi renală şi are un risc carcinogen mult mai mic*.

6. *Contraindicaţii*

- Alergie la MMF/acid micofenolic;
- Sarcină (efecte teratogene demonstrate la animale de experienţă).

22.2.4. *Ciclosporina*

1. *Mecanism de acţiune*

Ciclosporina A (CsA) *inhibă calcineurina*, o enzimă ce activează NFAT (*nuclear factor of activated T cells*), care la rândul său activează transcripţia genelor a numeroase citokine, în special *IL-2*. Ca urmare, CsA inhibă proliferarea LT *helper*.

2. *Indicaţii*

- Grefe de organe şi ţesuturi – prevenirea şi tratamentul rejetului;
- Grefa de măduvă osoasă – prevenirea rejetului; prevenirea şi tratamentul reacţiei de „grefă contra gazdă";
- Sindroame nefrotice corticodependente şi corticorezistente – GLM şi GSFS primitive – pentru inducţia şi menţinerea remisiunii sau pentru menţinerea unei remisiuni induse de corticoizi (permite reducerea sau chiar oprirea corticoterapiei);
- Psoriazis – forme extinse, severe;
- Poliartrita reumatoidă – forme active, severe;
- Dermatita atopică – forme severe la adult.

3. *Contraindicaţii*

- Alergie la ciclosporină;

- În nefropatiile glomerulare: infecţii necontrolate, tumori maligne evolutive sau în antecedente;
- De evitat în sarcină (efectul asupra fătului nu este cunoscut).

4. *Posologie*

Prezentare: soluţie buvabilă fl. 50 ml, 100 mg/ml; cps. (microemulsie) 10, 25, 50, 100 mg; ampule injectabile.

- În transplantul renal: doza iniţială = 6-15 mg/kg/zi, doza de întreţinere = 2-6 mg/kg/zi. Posologia se adaptează în funcţie de ciclosporinemie (T_0) şi de raportul eficacitate/toleranţă;
- În glomerulonefrite: doza iniţială = 3-5 mg/kg/zi; doza se ajustează individual, în funcţie de eficacitate (proteinurie) şi de funcţia renală (creatininemie), urmărind doza minimă eficace. Se întrerupe în caz de ineficacitate după 3 luni.

5. *Efecte adverse*

- *Insuficienţă renală acută* – reversibilă, doză-dependentă (poate simula o criză de rejet la pacientul cu transplant renal) – sau *cronică* (fibroză interstiţială);
- *Hipertensiune arterială*;
- Sindrom de colestază tranzitoriu;
- Creşterea uricemiei (eventual criză de gută);
- Dislipidemie;
- Tremurături ale extremităţilor;
- Hipertricoză;
- Hipertrofie gingivală (favorizată de o igienă bucală deficitară şi de asocierea cu dihidropiridine);
- Tulburări digestive (anorexie, greaţă, vărsături, diaree).

22.3. Anticorpii monoclonali

22.3.1. *Rituximab*

1. *Mecanism de acţiune*

Rituximab este un *Ac monoclonal himeric anti-CD20*, un Ag de suprafaţă al limfocitelor B, exprimat numai pe celulele pre-B şi B mature. Antigenul CD20 reglează o etapă precoce în procesul de iniţiere a ciclului celular şi a diferenţierii celulare. Rituximab induce o *depleţie selectivă tranzitorie a subpopulaţiei B CD20+*, prin trei mecanisme ipotetice: citotoxicitatea dependentă de complement (CDC), citotoxicitatea celulară Ac-dependentă (ADCC) şi stimularea apoptozei. Depleţia celulelor B poate fi o terapie imunosupresoare eficientă, atât prin reducerea sau abolirea producţiei de anticorpi, cât şi prin anularea rolului celulei B ca celulă prezentatoare de (auto-)Ag.

2. *Indicaţii certe*

- *Limfoame cu celule B* (non-Hodgkin);
- Poliartrita reumatoidă.

3. *Indicaţii posibile* (experimentale)

- *Boli autoimune*: purpura trombocitopenică trombotică, anemii hemolitice autoimune, miastenia gravis, LES, vasculitele asociate cu ANCA, nefropatia membranoasă primitivă;
- *Transplantul renal*: protocoale de desensibilizare, prevenirea şi tratamentul rejetului acut, tratamentul bolilor limfoproliferative posttransplant.

4. *Posologie*

Rituximab este condiţionat în flacoane de 100 mg sau 500 mg. În poliartrita reumatoidă (şi în alte boli autoimune), doza uzuală este 1 g i.v., care se repetă după două săptămâni. Preţul de cost este ridicat (aproape 3.000 $ pentru 500 mg).

5. *Efecte adverse*:

Febra se întâlneşte cel mai frecvent (43%), urmată de hipotensiune (10%) şi bronhospasm (8%). Alte efecte adverse posibile sunt: frisoane, cefalee, greaţă, vărsături, rinită. Acestea survin, de regulă, în timpul perfuziei i.v. şi se remit după oprirea sau încetinirea ritmului acesteia. Efecte adverse mai rare, dar severe, pot fi: neutropenie, trombocitopenie, aritmii cardiace, angor, infarct miocardic, sindrom de detresă respiratorie acută, şoc cardiogen.

Ac anti-TNFα, *infliximab* (un Ac monoclonal anti-TNF) şi *etanercept* (o proteină de fuziune recombinantă antireceptor pentru TNF) sunt indicaţi actualmente în poliartrita reumatoidă, bolile inflamatorii cronice intestinale, boala Behçet, boala Still şi vasculitele cu ANCA. Au mai fost testate în unele studii mici, cu rezultate promiţătoare, în nefropatia membranoasă primitivă. Dintre efectele adverse cele mai frecvente fac parte infecţiile (tuberculoza) şi inducţia unor manifestări autoimune (lupus medicamentos).

Eculizumab este un Ac monoclonal ce se leagă de *factorul C5 al complementului*, blocând astfel progresia cascadei complementului la acest nivel. Este aprobat în SUA pentru nefropatia membranoasă idiopatică, cu statutul de „medicament orfan" (medicament a cărui cercetare este încurajată de guvern, fiind prea scumpă şi neprofitabilă pentru companiile farmaceutice).

Bibliografie

- Boletis JN. New trends in the treatment of glomerular diseases. 7th BANTAO Congress, 2005
- Adrenal Cortical Steroids. In *Drug Facts and Comparisons*. 5th ed. St. Louis, Facts and Comparisons, Inc.: 122-128, 1997

- Calmus Y *et al. La ciclosporine et ses indications : de la théorie à la pratique*. Novartis Pharma S.A., 1999
- Chrousos GP. Mechanisms of action, pp 1198-1200. In : Boumpas DT, moderator. Glucocorticoid therapy for immune mediated diseases : basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 1198-1208.
- Hachulla E. Corticothérapie par voie générale, pp.209-222. En *E. Hachulla et P-Y. Hatron. Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson, Paris, 2000
- Helfer EL, Rose LI. Corticosteroids and adrenal suppression : characterizing and avoiding the problem. *Drugs* 1989 ; 38(5) : 838-845
- Javaid B, Quigg RJ. Treatment of glomerulonephritis : will we ever have options other than steroids and cytotoxics ? *Kidney Int* 2005 ; 67(5) : 1692-703
- McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH *et al.*, eds. American Hospital Formulary Service Drug Information, Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists 1997 ; 2344-2353
- Nesbitt LT. Minimizing complications from systemic glucocorticoid use. *Dermatol Clin* 1995 ; 13(4) : 925-938
- Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody : history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 859-866
- Queyrel V. Cyclophosphamide, pp. 231-240 et Azathioprine, pp. 251-255. En *E. Hachulla et P-Y. Hatron. Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson, Paris, 2000
- Venetz JP, Barbey F, Halabi G. Place du mycophénolate mofétil dans le traitement des glomérulopathies. *Rev Med Suisse* 2003 ; 574

Capitolul 23

Tehnici moderne de epurare extracorporeală: hemofiltrarea, plasmafereza, dializa hepatică

Adrian Covic, Carmen Volovăţ, Paul Gusbeth-Tatomir

23.1. Hemofiltrarea

Hemofiltrarea (HF) este o tehnică de epurare extracorporeală continuă reprezentând o alternativă la hemodializă la pacientul cu *insuficienţă renală acută în stare critică*, fiind practicată relativ frecvent în secţiile de terapie intensivă în ţările dezvoltate. Hemofiltrarea prezintă multe similarităţi de principiu cu hemodializa (HD). În ambele tehnici este necesar accesul la circulaţia pacientului, iar sângele trece printr-un circuit extracorporeal. Totuşi, mecanismele prin care este modificată compoziţia sângelui sunt diferite. Sângele sub presiune intră în contact cu o membrană cu permeabilitate înaltă, permiţând trecerea atât a apei, cât şi a substanţelor cu greutate moleculară de până la 20.000 de Daltoni printr-un mecanism convectiv, similar cu acela din filtrarea glomerulară normală. În timpul HF, în contrast cu HD, ureea, creatinina şi fosfaţii sunt epuraţi la o rată constantă. Molecule mai mari, precum heparina, insulina, mioglobina sau vancomicina, nedializabile prin hemodializa convenţională, sunt epurate prin hemofiltrare. În cazul HF nu există lichid de dializă (dializat), acesta fiind înlocuit cu un lichid de substituţie (conţinând cristaloizi în doze fiziologice, care va substitui o parte din lichidul pierdut prin hemofiltrare – vezi figura 1). Ca şi la hemodializă, există pe circuitul extracorporeal senzori-alarme care detectează presiunile venoase reduse şi prezenţa aerului. Se utilizează rate ale fluxului sangvin de până la 100-125 ml/min, rata de ultrafiltrare fiind, de regulă, de 25 ml/min, iar durata tratamentului este de circa 18 ore/zi (de unde caracterul „continuu").

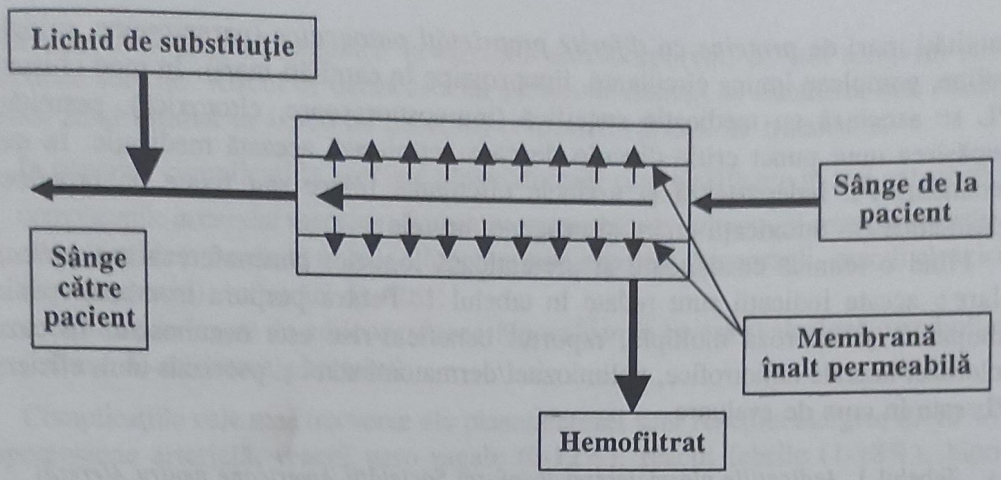


Figura 1. *Principiile hemofiltrării*

Principalele indicaţii ale HF sunt:

- insuficienţa renală acută la pacientul critic, instabil hemodinamic;
- insuficienţa cardiacă congestivă refractară la tratamentul standard.

Principalul avantaj al HF (în raport cu hemodializa) este:

- stabilitatea hemodinamică superioară.

Dezavantajele HF (în raport cu HD):

- costul semnificativ mai mare;
- eforturi logistice superioare (prezenţa personalului calificat cvasicontinuu);
- riscul de sângerare mai mare;
- imobilizarea prelungită a pacientului.

23.2. Plasmafereza

Plasmafereza (PL) reprezintă *tehnica extracorporeală de separare a sângelui în plasmă şi elemente figurate*, urmată de ultrafiltrarea printr-o membrană specială a plasmei în vederea epurării unor molecule cu greutate mare, care nu sunt eliminate prin tehnicile de dializă obişnuite. Plasma, odată separată, poate fi îndepărtată şi înlocuită cu o soluţie (plasmă proaspătă congelată sau albumină umană) sau poate fi purificată prin utilizarea unui al doilea filtru şi reintrodusă în organism după ce este pusă din nou în contact cu elementele figurate.

Plasmafereza se utilizează în boli în care se produc mari cantităţi de *proteine cu proprietăţi imunogenice importante* (autoanticorpi). Principalele boli în care intervine acest mecanism patogenic sunt: boala Goodpasture, miastenia gravis, trombocitopenii de etiologie imună, cazurile severe de lupus eritematos sistemic sau glomerulosclerozǎ focală şi segmentală etc. De asemenea, PL se utilizează în boli în care se produc

cantităţi mari de *proteine cu diferite proprietăţi patogenice* (paraproteine, crioglobuline, complexe imune circulante, lipoproteine în cantităţi mari). În mod obişnuit, PL se asociază cu medicaţia specifică (imunosupresoare, citotoxică), permiţând depăşirea unui punct critic dincolo de care acţionează această medicaţie. În mod secundar, PL îndepărtează şi toxinele circulante libere sau fixate de proteinele plasmatice (în intoxicaţii endo- şi exogene, uremie).

Fiind o tehnică costisitoare şi pretenţioasă logistic, plasmafereza are *indicaţii* clare; aceste indicaţii sunt redate în tabelul 1. Pentru purpura trombocitopenică idiopatică şi scleroza multiplă, raportul beneficiu-risc este necunoscut. În cazul sclerozei laterale amiotrofice, polimiozitei/dermatomiozitei şi psoriazis-ului, eficienţa PL este în curs de evaluare.

Tabelul 1. *Indicaţiile plasmaferezei (conform Societăţii Americane pentru Aferează)*

	Factorul care trebuie înlăturat
Plasmafereza ca primă linie de tratament	
Crioglobulinemia	Crioglobuline
Boala Goodpasture	Anticorpi anti-MBG
Polineuropatie acută demielizantă Guillain-Barré	Anticorpi antimielină
Sindromul de hipervâscozitate	Diferite paraproteine
Trombocitopenia microangiopatică (purpura trombotică trombocitopenică – PTT)	IgM Antigenul anticelulă endotelială (?) Multimerii factorului von Willebrand
Sindromul hemolitic uremic (SHU)	LDL-colesterol
Hipercolesterolemia familială homozigotă	Anticorpi antireceptori Ach
Miastenia gravis în crize	
Plasmafereza ca tratament adjuvant	
Glomerulonefrita rapid progresivă	Factor necunoscut
Vasculita sistemică asociată cu anticorpi anticitoplasma neutrofilelor (ANCA)	*Anticorpi antineutrofilici*
Mielomul multiplu cu interesare renală	IgG monoclonale
Boala lanţurilor uşoare cu interesare renală	Lanţuri uşoare Anticorpi anti-ADN
Lupusul eritematos sistemic (mai ales în afec-tarea cerebrală)	
Supradozarea diferitelor droguri	Digitala etc. Amanita phalloides
Intoxicaţii cu toxine legate de proteine (ierbicide, ciuperci)	

Metoda necesită un număr variabil de şedinţe (în general 5-7, dar se poate ajunge şi până la 14) în funcţie de factorul care trebuie înlăturat şi de răspunsul clinico-biologic. Ulterior, în cadrul imunoglobulinelor patogene (autoanticorpi, paraproteine), sinteza poate fi redusă prin asocierea terapiei imunosupresoare.

Incidenţa *complicaţiilor* este redusă dacă monitorizarea pacientului (TA, puls, ECG) şi a parametrilor tehnici (presiunea transmembranară, presiunea venoasă şi

arterială, eficienţa anticoagulării în circuitul extracorporeal, debitul sangvin) sunt efectuate adecvat. Riscul de deces asociat acestei modalităţi de tratament este relativ redus, fiind estimat la 1/500 de pacienţi, respectiv 1/3.000 de tratamente.

În general, complicaţiile asociate plasmaferezei sunt clasificate în trei categorii:

1. complicaţiile *accesului vascular*: hematom, pneumotorax, hemoragie retroperitoneală;
2. complicaţiile *procedurii în sine*: hipotensiune arterială, hemoragii, reacţii alergice (la etilen oxid), tulburări de ritm;
3. complicaţiile legate de *anticoagulare*: hipocalcemie severă şi alcaloză metabolică (induse de utilizarea citratului).

Complicaţiile cele mai frecvente ale plasmaferezei sunt reacţiile alergice (0-12%), hipotensiune arterială, reacţii vaso-vagale (0-12%), reacţii febrile (1-18%), hipocalcemie simptomatică (0-9%), aritmii (3%), intoxicaţie cu citrat (foarte rară). În funcţie de tipul de complicaţie, tratamentul este diferit: steroizi, antihistaminice, administrare de calciu, scăderea ratei de infuzie a anticoagulantului (citrat).

23.3. Dializa hepatică

Dializa hepatică (numită şi „dializă albuminică") reprezintă o *tehnică modernă de epurare extracorporeală a substanţelor cu toxicitate sistemică şi hepatică legate de albumină*. Un număr însemnat de metaboliţi, printre care şi bilirubina, se acumulează în insuficienţa hepatică acută (vezi tabelul 2), majoritatea acestora prezentând o legare importantă de proteinele serice, respectiv *albumină*, care prezintă situs-uri specifice de legare pentru diverse substanţe transportate. Ipoteza fiziopatologică de la care s-a pornit în dezvoltarea dializei hepatice a fost aceea că acumularea de toxine legate de albumină, din cauza clearance-ului hepatic insuficient, duce la niveluri tisulare ridicate ale acestor metaboliţi. Îndepărtarea selectivă a toxinelor din circulaţie ar conduce la redistribuţia şi scăderea nivelurilor plasmatice şi tisulare ale acestora. Toxinele legate de albumină, precum bilirubina şi acizii biliari, au un potenţial hepatotoxic ridicat, fiind responsabile de iniţierea apoptozei şi a necrozei la nivel hepatocelular. În consecinţă, îndepărtarea toxinelor hepatice cu ajutorul sistemului MARS ar permite o stabilizare a funcţiei hepatice.

Tabelul 2. *Metabolii hidrofobi legaţi de albumina serică, care ating concentraţii mari în insufucienţa hepatică acută*

Acizi biliari	Indoli
Bilirubină	Mercaptani
Substanţe digoxin-like	Oxid nitric
Benzodiazepine endogene	Fenoli
Acizi graşi cu lanţ scurt şi mediu	Prostacicline
Aminoacizi cu nucleu aromatic	Triptofani

Ca *principiu* al dializei hepatice, sângele pacientului intră în contact cu o soluţie de albumină umană 20%, prin intermediul unei membrane semipermeabile, realizată de către capilare asemănătoare celor folosite în hemodializă. Rezultă un ultrafiltrat primar, care conţine toxine hidrosolubile şi albumină încărcată cu toxine hidrofobe. Acesta este trecut într-un *circuit secundar* închis (alcătuit dintr-un filtru de hemodializă, un cartuş de cărbune activat şi o coloană de răşini schimbătoare de ioni), care are rolul de a reţine substanţele hidrosolubile şi de a *regenera albumina* „pură", nelegată de toxine. Albumina este recirculată, preluând noi molecule de toxine care vor fi la rândul lor epurate de către sistemul secundar. Se substituie în acest fel atât funcţia renală, cât şi cea hepatică. Principalul sistem care pune în practică dializa hepatică se numeşte *MARS* (*Molecular Adsorbents Recirculating System*).

Principala *indicaţie* a dializei hepatice este *insuficienţa hepatică acută (IHA)*, survenită pe un ficat anterior indemn sau ca urmare a decompensării unei hepatopatii cronice severe. IHA, indiferent de etiologie (etilică, virală, intoxicaţii acute cu ciuperci sau cu medicamente), este grevată de o mortalitate foarte ridicată; tratamentul clasic de susţinere, cât şi metodele „tradiţionale" de epurare extrarenală (hemodializa, hemodiafiltrarea, plasmafereza) nu aduc beneficii majore în majoritatea cazurilor. Utilizarea dializei hepatice în IHA are ca scop susţinerea organismului în faţa agresiunii toxice endogene pentru a câştiga timpul necesar regenerării hepatice sau efectuării transplantului hepatic. În *decompensările severe ale hepatopatiilor cronice*, dializa hepatică şi-a dovedit eficienţa în crearea unei „punţi" până la transplantul hepatic. De asemenea, dializa hepatică este utilă în unele cazuri de *sindrom hepatorenal*.

Bibliografie

- Chiu A, Fan ST. MARS in the treatment of liver failure: Controversies and evidence. *Int J Artif Organs* 2006 Jul; 29(7): 660-7.
- Covic A, Covic M, Gusbeth-Tatomir P *et al.* Insuficienţa renală acută (II). În *Ghiduri de Practică Medicală* vol. II sub egida Colegiului Medicilor din România, coordonatori L. Gherasim, M. Cintează, A. Ilieşiu, D. Vinereanu, F. Paveliu, Ed. Infomedica, Bucureşti 2001
- Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P *et al.* Successful use of Molecular Absorbent Regenerating System (MARS) dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion. *Liver Int* 2003. : 21-7.
- Kieran N, Brady HR. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. In *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds). Mosby, Edinburg 2003
- Rahman T, Harper L . Plasmapheresis in nephrology: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006 Nov; 15(6: 603-9)
- Sigler MH, Teehan BP, Daugirdas JT, Ing Ts. Slow continuous therapies. In *Handbook of dialysis* (4th ed.). Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds.). Lippincott, Philadelphia, 2005.
- Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? *J Am Soc Nephrol* 2001: 40-3.

ANEXE

Şerban Ardeleanu

Anexa 1

Valori biologice normale

Denumirea investigaţiei	Valori normale	Valori normale SI
Uree plasmatică	10-50 mg%	1,6-8 mmoli/l
Creatinina serică	0,7-1,3 mg%	62-115 µmoli/l
Glicemia	60-115 mg%	3,58-6,05 mmoli/l
TGP	0-43 U/l	
TGO	0-37 U/l	
Sodiu seric	135-148 mmoli/l	
Potasiu seric	3,5-5,1 mmoli/l	
Clor seric	98-107 mmoli/l	
Calciu total seric	8,1-10,4 mg%	2,02-2,6 mmoli/l
Calciu ionic seric	4,5-5,6 mg%	1,16-1,32 mmoli/l
Fosfaţi anorganici serici	2,71-4,51 mg%	0,87-1,45 mmoli/l
Rezerva alcalină	24-28 mmoli/l	
Proteine totale plasmatice	66-87 g/l	
Albumina serică	35-55 g/l	
Colesterol seric total *	120-200 mg%	3-5 mmoli/l
HDL – colesterol	40-65 mg%	1-1,625 mmoli/l
LDL – colesterol *	< 130 mg%	< 3,25 mmoli/l
Trigliceride serice	40-160 mg%	0,44-1,76 mmoli/l
Acid uric seric	3-8 mg%	179-476 mmoli/l
Magneziu	1,58-2,56 mg%	0,65-1,05 mmoli/l
Gama glutamil transpeptidaza (GGT)	11-50 U/l	
Creatin-kinaza (CK) – totală	25-200 U/l	
CK-MB	0-24 U/l	
Bilirubina totală	0,1-1,1 mg%	1,71-18,8 µmoli/l
Bilirubina directă	0,1-0,3 mg%	1,7-5,1 µmoli/l
Bilirubina indirectă	0,2-0,7 mg%	3,4-12 µmoli/l

LDH	225-450 U/l	
Amilaza serică	0-80 U/l	
Fosfataza alcalină	53-128 U/l	
Fier seric	59-158 μg%	9-27 μmoli/l
Feritina (bărbaţi)	8-120 ng/ml	
Feritina (femei premenopauză)	8-120 ng/ml	
Feritina (femei postmenopauză)	30-300 ng/ml	
Imunoglobulina IgG	700-1600 mg%	
Imunoglobulina IgA	70-400 mg%	
Imunoglobulina IgM	90-120 mg%	
Fracţiunea C_3 a complementului	90-210 mg%	
Fracţiunea C_4 a complementului	10-40 mg%	
Crioglobuline	Absent	
Proteina C reactivă (CRP)	< 10 mg%	
Antistreptolizina O (ASLO)	< 200 UI/ml	
Factor reumatoid (FR)	< 25 UI/ml	
Excreţie urinară de albumină	< 30 mg/24 h	
Prealbumina	0,2-0,4 g/l	
Transferina	2,0-3,6 g/l	
Anticorpi anti-ADN dublu catenar	< 40 UI/ml	
Anticorpi c-ANCA	< 15 UI/ml	
Anticorpi p-ANCA	< 12 UI/ml	
Anticorpi anticardiolipinici	< 4 UI/ml	
TSH	0,5-7,0 μUI/ml	
PTH intact	10-71 pg/ml	
AgHBs	Absent	
Ac anti-HCV	Absent	
Anticorpi anticitomegalovirus (IgG)	< 9 UI/ml	
Anticorpi anticitomegalovirus (IgM)	< 9 UI/ml	
Complexe imune circulante (CIC)	< 16 μgEq/ml	
Antigen prostatic specific (PSA)	< 4,5 ng/ml	
Anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (MBG)	< 15 UI/ml	

* Valoarea superioară a normalului depinde de prezenţa factorilor de risc şi a patologiei cardiovasculare asociate.

Anexa 2

Ajustarea dozelor de medicamente la pacienţii cu insuficienţă renală

Medicamentul	Excreţie nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N/Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenţei administrării în funcţie de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	Hemo-dializă	Dializă peritoneală
AINS şi inhibitori COX-2								
Acetaminofen	Hepatic	20-30	2/2	q4h	q6h	q8h	Fără	Fără
Aspirină	Hepatic/ renal	80-90	2-3/ neschimbat	q4h	q4-6h	A se evita	Doza după HD	Fără
Celecoxib	Hepatic	97	11/neschimbat	½	A se evita	A se evita	½	½
Ibuprofen	< 1	99	2/neschimbat	100%	100%	100%	Fără	Fără
Rofecoxib	Hepatic	85	17/neschimbat	25 mg qd	A se evita	A se evita	½	½
Antimicrobiene								
Aminoglicozide (cu doze zilnice multiple)								
Amikacina	95	< 5	1,4-2,3/ 17-150	60-90% q12h sau 100% q12-24h	30-70% q12-18h sau 100% q24-48h	20-30% q24-48h sau 100% q48-72h	½ doza totală după HD	15-20 mg/ L/zi

Gentamicina	95	< 5	1,8/20-60	60-90% q8-12h sau 100% q12-24h	30-70% q12h sau 100% q24-48h	20-30% q24-48h sau 100% q48-72h	½ doza totală după HD	3-4 mg/L/zi
Streptomicina	70	35	2,5/100	q24h	q24-72h	q27-96h	½ doza totală	20-40 mg/L/zi
Tobramicina	95	< 5	2,5/27-60	60-90% q8-12h	30-70% q12h	20-30% q24-48h	1/3 doza totală	3-4 mg/L/zi
Carbapenemi								
Imipenem	20-70	13-21	1,0/4,0	100%	50%	25%	Doza după HD	50%
Cefalosporine								
Cefaclor	70	25	1,0/3,0	100%	50-100%	50%	250 mg după HD	250 mg q8-12h
Cefazolin	75-95	80	2/40-70	q8h	q12h	q24-48h	0,5-1,0 g după HD	0,5 g q12h
Cefotaxim	60	37	1,0/15	q6h	q8-12h	q24h	1 g după HD	1 g/zi
Ceftazidim	60-85	17	1,2/13-25	q8-12h	q24-48h	q24h	1 g după HD	0,5 g/zi
Ceftriaxona	30-65	90	7-9/12-24	100%	100%	100%	Doza după HD	750 mg q12h
Cefalexin	98	20	0,7/16	q8h	q12h	q12h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Macrolide								
Azitromicina	6-12	8,0-50,0	10-60/?	100%	100%	100%	Fără	Fără
Claritromicina	15	70	2,3-6,0/1?	100%	75%	50-70%	Doza după HD	Fără

Eritromicina	15	60-90	1,4/5-6	100%	100%	50-70%	Fără	Fără
Diverse								
Clindamicina	10	60-95	2-4/3-5	100%	100%	100%	Fără	Fără
Metronidazol	20	20	6-14/7-21	100%	100%	50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Sulfametoxazol	70	50	10/20-50	q12h	q18h	q24h	1 g după HD	1 g/zi
Trimetoprim	40-70	30-70	9-13/20-49	q12h	q18h	q24h	Doza după HD	–
Vancomicina	90-100	10-50	6-8/200	500 mg q12h	500 mg q24-48h	500 mg q48-96h	Doza pentru RFG < 10	Doza pentru RFG < 10
Peniciline								
Amoxicilina	50-70	15-25	2,3/5-20	q8h	q8-12h	q24h	Doza după HD	250 mg q12h
Ampicilina	30-70	20	1,5/7-20	q6h	q6-12h	q12-24h	Doza după HD	250 mg q12h
Aztreonam	75	45-60	2,9/6-8	100%	50-75%	25%	0,5 g după HD	Doza pentru RFG < 10
Nafcilina	36	85	0,5/1,2	100%	100%	100%	Fără	Fără
Penicilina G	60-85	< 5	0,5/6-20	100%	75%	20-50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Chinolone								
Ciprofloxacin	50-70	20-40	3-6/6-9	100%	50-75%	50%	250 mg q12h	250 mg q12h
Levofloxacin	67-87	24-38	4-8/76	100%	500 mg inițial, apoi 250 mg q24-48h	500 mg inițial, apoi 250 mg q48h	Doza pentru RFG < 10	Doza pentru RFG < 10

Tetracicline								
Doxicilina	35-45	80-90	20/18-25	100%	100%	100%	Fără	?
Antifungice								
Fluconazol		12	22/?	100%	100%	100%	200 mg după HD	Doza pentru RFG < 10
Capsofungin		97	Faza β 9-11 h, apoi 40-50h/ fără schimbare	100%	100%	100%	Fără	?
Antiparazitare								
Clorochina	40	50-65	4/5-50 zile	100%	100%	50%	Fără	Fără
Antituberculoase								
Etambutol	75-90	10-30	4-7/15	q24h	q24-36h	q48h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Izoniazida	5-30	4-30	0,7-4,0/8-17	100%	100%	50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Pirazinamida	1-3	0,5	54/?	100%	A se evita	A se evita	A se evita	A se evita
Rifampicina	15-30	60-90	1,5/1,8-11	100%	50-100%	50%	Fără	Doza pentru RFG < 10
Antivirale								
Aciclovir (prodrog = valaciclovir)	40-70	15-30	2,1-3,5/19	5 mg/kg q8h	5 mg/kg q12h	5 mg/kg q24h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Foscarnet	85	17	3/prelungit	28 mg/kg	15 mg/kg	6 mg/kg	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Ganciclovir (prodrog = valganciclovir)	90-100	1-2%	3,6/30	q12h	q24-48h	q48-96h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10

Lamivudina	68-71	36	5-7/15-35	150 mg q12h	100 mg q zi	100 mg q zi	Doza după HD	?
Ribavirin	10-40	0	30-60/?	100%	100%	50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Valaciclovir (prodrog al aciclovir)	< 12%	13,5-18,0	2,5/3,3	1 g q8h	1 g q12-24h	0,5 g q24h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Medicamente cardiovasculare								
Antiaritmice								
Amiodarona	< 5	96	14-120 zile/ neschimbat	100%	100%	100%	Fără	Fără
Digoxin	76-85	20-30	36-44/80-120	100% q24h	25-75% q36h	10-25% q48h	Fără	Fără
Dobutamina	< 10	?	2 min/?	100%	100%	100%	?	?
Lidocaina	10	60-66	2,2/3,0	100%	100%	100%	Fără	Fără
Mexiletin	10	70-75	8/13-16	100%	100%	50-75%	Fără	Fără
Propafenona	< 1	> 95	12/?	100%	100%	100%	Fără	Fără
Sotalol	60	< 1	?	100%	30%	15-30%	80 mg	Fără
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)								
Benazepril	20	95	22/30	100%	75-100%	50%	25-30%	Fără
Captopril	30-40	25-30	1,9/21-32	100% q8-12h	75% q12-18h	50% q24h	25-30%	Fără
Enalapril	43	50-60	24/34-60	100% q8-12h	75-100%	50%	20-25%	Fără
Fosinopril	< 1	95	11-12/12-20	100%	100%	75%	Fără	Fără
Lisinopril	80-90	0-10	12,6/40-50	100%	50-75%	25-50%	20%	Fără
Quinapril	30	97	1-2/6-15	100%	75-100%	50%	25%	Fără
Ramipril	10-21	55-70	5,8/15,0	100%	50-75%	25-50%	20%	Fără

Blocanţi ai receptorilor de angiotensină								
Candesartan	33	99	9/?	100%	Iniţial 2 mg, titrat în funcţie de TA (16 mg)	?	?	?
Irbesartan	20	90	12-20/?	100%	Start 75 mg, titrat în funcţie de TA	?	?	?
Losartan	10	30	3/4	100%	100%	100%	Fără	Fără
Beta-blocanţi								
Atenolol	> 90	3	6,7/15-35	100% q24h	50% q48h	30-50% q96h	25-50%	Fără
Carvedilol	< 2	95	5-8/neschimbat	100%	100%	100%	Fără	Fără
Metoprolol	5	8	3,5/2,5-4,5	100%	100%	100%	50 mg	Fără
Blocanţi ai canalelor de calciu								
Amlodipina	< 10	> 95	30-50/50	100%	100%	100%	Fără	Fără
Diltiazem	< 10	98	2-8/3,5	100%	100%	100%	Fără	Fără
Nicardipina	< 1	98-99	5/5-7	100%	100%	100%	Fără	Fără
Nifedipina	< 10	97	5,5/5-7	100%	100%	100%	Fără	Fără
Verapamil	< 10	83-93	3-7/2,4-4,0	100%	100%	100%	Fără	Fără
Agenţi cu acţiune centrală								
Clonidina	45	20-40	6-23/38-42	100%	100%	100%	Fără	Fără
Metildopa	25-40	< 15	1,5-6,0/6-16	q8h	q8-12h	q12-24h	250 mg	Fără
Medicamente antiulceroase/inhibitori de pompă de protoni								
Omeprazol	< 1	95	0,5-1,0/ neschimbat	100%	100%	100%	?	?
Famotidina	65-80	15-22	2,5-4,0/12-19	50%	25%	10%	Fără	Fără
Ranitidina	80	15	1,5-3,0/6-9	75%	50%	25%	50%	Fără

Antidiabetice								
Clorpropamidă	47	91-99	24-48/50-200	50%	A se evita	A se evita	?	?
Glipizid	4,5-7,0	97	3-7/?	100%	100%	100%	?	?
Gliburid	50	99	1,4-2,9/?	?	A se evita	A se evita	Fără	Fără
Metformin	90-100	Neglijabil	1-5/prelungit	50%	25%	A se evita	?	?
Rosiglitazona	Hepatic	99	3-4/neschimbat	100%	100%	100%	100%	?
Hipolipemiante								
Atorvastatin	< 2	> 98	14/?	?	?	?	?	?
Gemfibrozil	Fără	97-99	7,6/neschimbat	100%	100%	100%	Fără	?
Simvastatin	< 0,5	> 95	?	100%	100%	100%	?	?

Clearance creatininic (ml/min)	**> 80**	**60-80**	**40-60**	**30-40**	**20-30**	**10-20**	**< 10**
Doza de antibiotic	Doza q24h (mg/kg)				Doza q48h/mg/kg)		
Amikacină/ Kanamicină	15,0	12,0	7,5	4,0	7,5	4,0	3,0
Gentamicină/ Tobramicină	5,1	4,0	3,5	2,5	4,0	3,0	2,0

Lista planşelor

1. Amiloidoză glomerulară (roşu Congo)
2. Amiloidoză renală. Birefringenţă caracteristică galben-verde (roşu Congo, lumină polarizată)
3. Sindrom Goodpasture. Ruptura focală a MBG (ME)
4. Sindrom Goodpasture. Depozite de IgG difuze, liniare, de-a lungul MBG (IF indirectă)
5. Crescent circumferenţial (IF indirectă cu Ig antifibrină)
6. Amiloidoză. Fibrile neramificate, cu diametrul de 7-10 nm (ME)
7. Nefropatie membranoasă. Prelungiri (*spikes*) perpendiculare pe versantul extern al MBG (coloraţie argentică)
8. Glomerulopatie cu leziuni minime. Fuziunea pedicelelor (ME)
9. Nefropatie membranoasă. Îngroşarea uniformă a capilarelor glomerulare (HE, × 400)
10. Nefropatie membranoasă. Îngroşarea MBG, cu numeroase complexe imune intramembranoase (stadiile II-III) (ME)
11. Nefropatie membranoasă (desen)
12. Glomerulopatie cu leziuni minime (desen). Fuziunea pedicelelor
13. Glomeruloscleroză diabetică nodulară (Kimmelstiel-Wilson)
14. GN crescentică. Glomerul comprimat de un crescent circumferenţial (PAS)
15. GN acută poststreptococică. Depozite imune mari subepiteliale (*humps*) (ME)
16. GN acută poststreptococică. Leziuni proliferative mezangiale şi infiltrat cu neutrofile. Accentuarea lobulaţiei glomerulare
17. GN acută poststreptococică (desen). Depozite dense nodulare mari (*humps*) (săgeata dreaptă), depozite subendoteliale (săgeata curbă) şi depozite mezangiale. Hipercelularitate endocapilară, determinată de infiltrat inflamator cu neutrofile şi proliferare endotelială şi mezangială
18. GN mezangială (nefropatie cu IgA) (desen)
19. GN membrano-proliferativă de tip I (desen)
20. Hipercelularitate endocapilară severă şi îngroşarea difuză a MBG
21. GN membrano-proliferativă de tip II. Depozite electron-dense „în bandă" în interiorul MBG (ME)
22. GN membrano-proliferativă de tip II (desen)
23. Hialinoză în zona centrală a glomerulului
24. Granulomatoză Wegener. Arteriolă. Ruptura focală a limitantei elastice interne şi înlocuirea structurii peretelui vascular cu ţesut conjunctiv (coloraţie van Gieson)
25. GSFS (reprezentare schematică)
26. Nefropatie cu IgA. Depozite mezangiale de IgA în IF

27. Nefropatie cu IgA. Expansiune globală marcată a matricei mezangiale şi uşoară creştere a celularităţii mezangiale (HE, × 400)
28. Microangiopatie trombotică. Frotiu sangvin, evidenţiind numeroase schizocite (fragmente de eritrocite)
29. Microangiopatie trombotică. Trombi plachetari în lumenele capilarelor glomerulare (în roşu). Arteriolă obstruată de un trombus voluminos (în stânga) (× 1.000)
30. Boala depozitelor de lanţuri uşoare de Ig. Îngroşarea severă a MB tubulare şi fibroză interstiţială marcată (stânga sus). Glomeruloscleroză nodulară (dreapta sus). Depozite de lanţuri uşoare kappa, evidenţiate prin IF, în MB tubulară (stânga jos) şi în nodulii glomerulari (dreapta jos)
31. Mielom multiplu. Tubulopatie mielomatoasă. În stânga, cilindri mielomatoşi în lumenele tubulare şi rupturi focale ale MB tubulare (colorație Jones). În dreapta, cilindri înconjuraţi de o reacţie inflamatorie cu celule-gigant şi distrucţia aproape totală a MB tubulare (PAS)
32. Mielom multiplu. Tubulopatie proximală (sindrom Fanconi). Cristale de lanţuri uşoare în celulele epiteliale tubulare (ME)
33. Nefropatie lupică cu proliferare celulară mezangială (clasa II)
34. Nefropatie lupică proliferativă difuză (clasa IV). Hipercelularitate glomerulară globală
35. Poliarterită nodoasă. Angiografie hepatică. Pseudoanevrisme multiple
36. Poliarterită nodoasă. Necroză fibrinoidă (material eozinofil) în intima şi media unei arteriole musculare, al cărei lumen este obstruat de un ţesut de granulaţie

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ
„GH. ASACHI"
IAȘI

www.polirom.ro

Coperta: Angela Rotaru
Tehnoredactor: Luminița Modoranu

Bun de tipar: mai 2007. Apărut: 2007
Editura Polirom, B-dul Carol I nr. 4 • P.O. Box 266
700506, Iaşi, Tel. & Fax: (0232) 21.41.00; (0232) 21.41.11;
(0232) 21.74.40 (difuzare); E-mail: office@polirom.ro
Bucureşti, B-dul I.C. Brătianu nr. 6, et. 7, ap. 33,
O.P. 37 • P.O. Box 1-728, 030174
Tel.: (021) 313.89.78; E-mail: office.bucuresti@polirom.ro

Tiparul executat la Tipografia LIDANA, Suceava
Tel.: 0230/517.518, 206147; Fax: 0230/206.268

Colecţia BIOS

Adrian COVIC, Maria COVIC,
Liviu SEGALL, Paul GUSBETH-TATOMIR

MANUAL DE NEFROLOGIE

Validarea ipotezei că un procent semnificativ din populaţia generală suferă de o afecţiune renală a condus în ultimii ani la creşterea importanţei nefrologiei ca specialitate în medicina modernă. Astfel, în majoritatea centrelor universitare româneşti, nefrologia este studiată într-un modul separat în cadrul medicinei interne.

Manualul prezintă pe larg principalele elemente în abordarea clinică şi paraclinică a pacientului cu afecţiune renală, precum şi patologia nefrologică grupată pe boli şi mari sindroame. Sunt consacrate secţiuni separate unor probleme nefrologice de interes major, între care patologia insuficienţei renale acute, boala cronică de rinichi, metodele de epurare extracorporeală, situaţiile speciale în nefrologie (nefrotoxicitatea medicamentelor, adaptarea dozelor de medicamente în insuficienţa renală, rinichiul în sarcină sau tulburările hidroelectrolitice). Având un pronunţat caracter didactic, manualul trece în revistă ultimele noutăţi în materie de terapie a bolilor renale şi se adresează studenţilor, medicilor rezidenţi, dar şi medicilor din alte specialităţi decât nefrologia.

EDITURA POLIROM
ISBN 978-973-46-0672-6
9 789734 606726
www.polirom.ro